

Synthesen von Reserpin - Modellen

Erhard Kutschera

SYNTHESEN VON RESERPIN - MODELLEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt
von
Erhard F. Kutschera
aus

Gablonz/Neisse

November 1957

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 18.02.1957

Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554010_0019

Die vorliegende Arbeit wurde im Chemischen Institut der Universität München in der Zeit vom Juli 1954 bis Juli 1957 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. R. Huisgen

unter dessen Leitung diese Arbeit ausgeführt wurde, möchte ich für sein mir jederzeit bewiesenes Wohlwollen, für die gewissenhafte Anleitung und die mir jederzeit erwiesene Unterstützung herzlich danken.

Die Herren Dr. Ther, Dr. Dörzbach und Dr. Lindner (Farbwerke Hoechst) überliessen mir dankenswerterweise die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung.

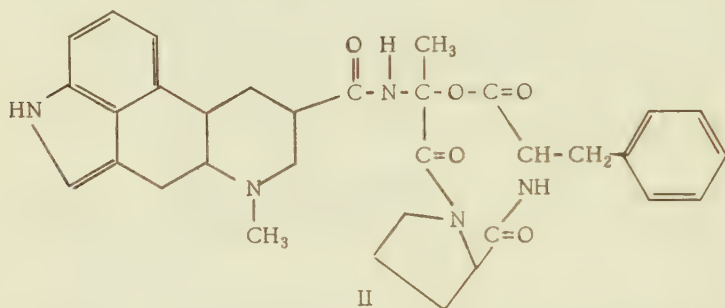
Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einführung	1
Theoretischer Teil	5
II. Synthese von Abkömmlingen der Methoxy-Tryptamine	5
III. Vom Yohimbin abgeleitete Modellkörper	11
IV. Synthese von pentacyclischen Modellen des Reserpins	15
V. Versuche zur Einführung der Carbonylgruppe in das synthetische pentacyclische System	21
VI. Weitere Modellsubstanzen	26
VII. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung	29
Experimenteller Teil	33
II. 1) Indolessigsäure	33
2) 5-Methoxy-indol-2-carbonsäure-3-essigsäure	34
3) 5-Methoxy-indol	34
4) 5-Benzoyloxy-indol-2-carbonsäureäthylester	36
5) 2-Methyl-5-methoxy-tryptamin-Derivate	37
6) 2-Methyl-7-methoxy-tryptamin-Derivate	40
7) 2-Methyl-6-methoxy-tryptamin-Derivate	43
III. Vom Yohimbin abgeleitete Modellkörper	45
IV. 1) Tryptamin	52
2) 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro- yohimban	53
3) 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro- yohimban	55
4) 11,17,18-Trimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro- yohimban	58
5) 3-(p-Oxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin- chlorhydrat	63
6) 4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure	64
7) 4-Chlor-phenyl-brenztraubensäure	65
8) 4-Methyl-phenyl-brenztraubensäure	66

	Seite
9) N-Benzoylamino-4-dimethylamino-phenylacrylsäure	66
10) α -Oximo- β -3-methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure	67
11) 3-Methoxy-4-oxy-phenylalanin	68
V. 1) 2,3-Dimethoxybenzoesäure	70
2) Umsetzung von 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexa- dehydro-yohimban mit Phenyllithium	70
3) Bromierung von 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexa- dehydro-yohimban	71
4) 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-5	71
5) 3- und 5-Nitro-o-toluylsäure-methylester	73
6) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylamino-acrylsäure	73
7) α -Thioketo- β -2-nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylbrenztrauben- säure	75
8) 2-Amino-3,4-dimethoxy-benzylalkohol	75
9) 2-Amino-3-methoxy-4-oxy-phenylelessigsäure	77
VI. 1) Tryptophylbromid	79
2) 3-Hydroxymethyl-piperidin	80
3) 3-(β -Hydroxyäthyl)-piperidin	81
4) N-(Tryptophyl)-3-hydroxymethyl-piperidin	83
5) Trimethoxybenzoesäureester des N-(Tryptophyl)-3-hydroxy- methyl-piperidin	83
6) N-(Tryptophyl)3-(β -hydroxyäthyl)-piperidin	84
7) Trimethoxybenzoesäureester des N-(Tryptophyl)-3(β -hydroxy- äthyl)-piperidin	84

verwickeltes pharmakologisches Wirkungsbild. Diejenige Funktion, die bislang das Interesse des Pharmakologen und Mediziners gefunden hat, ist die sympathikolytische. Eine Reihe von Krankheiten, angefangen von den mehr oder minder harmlosen Frostbeulen bis zur Raynaudschen und Bùrgerschen Krankheit, gehen auf Gefäßspasmen als Folge zu hohen Adrenalinspiegels zurück. Zur Abschwächung des Adrenalineffektes, zur Sympathikolyse, dienen unter anderen das Dibenamin (Lit. 9) und das Hydergin, die keinen konstitutionellen Zusammenhang miteinander erkennen lassen. Auch diese beiden Präparate sind nur Symptomatika, die nur für wenige Stunden den überhöhten Blutdruck korrigieren.



Das Hydergin (II) bietet übrigens schon ein eindrucksvolles Beispiel dafür, wie schon durch geringfügige Änderungen des Alkaloidskeletts ein komplexes Wirkungsbild „vereinfacht“ werden kann. Die Mutterkornalkaloide zeigen neben der Sympathikolyse auch die bekannte spezifische Wirkung auf die Uterusmuskulatur, von der man in der Gynäkologie Gebrauch macht. Durch eine einfache Hydrierung einer Doppelbindung im Lysergsäureteil des Ergotamins (Doppelbindung zwischen C 10 und C 11) gelangt man zu dem angeführten Präparat, in dem die oxytocische Komponente vollständig verschwunden ist, während die sympathikolytische Wirksamkeit erhalten, ja sogar gesteigert ist. E. MERGENTHALER (Lit. 10) bemühte sich in unserem Laboratorium um die Herausschälung der sympathikolytischen Komponente aus der Konstitutionsformel des Yohimbins.

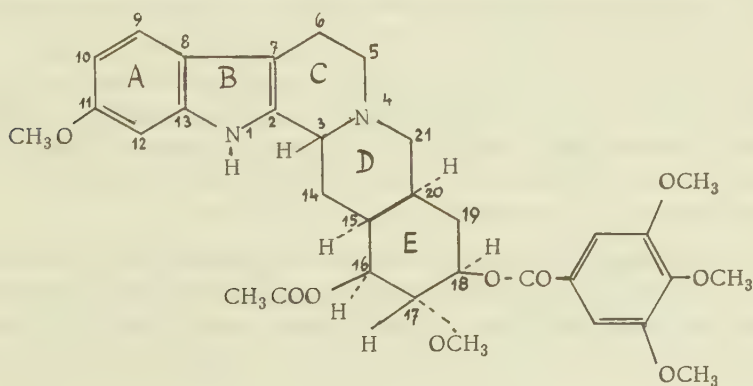
Auf dem Wege des Abbaus und der Synthese geeigneter Modellsubstanzen wurden zunächst die strukturellen Mindestvoraussetzungen für die pharmakologische Wirkung ermittelt. Es ergab sich dabei, dass Konstitutionsänderungen im Ring E die Wirkung lediglich quantitativ verändern. Es ist sogar gestattet, den Ring C aufzuschneiden, wobei allerdings stets das Tryptamingerüst erhalten bleiben muss. In diesem gemeinsamen Tryptamingerüst ist auch das verbindende konstitutionelle Merkmal der Sympathikolytika der Yohimbins- und Ergotaminreihe zu suchen. Das Tryptamin ist dabei notwendige, wenn auch keineswegs hinreichende Voraussetzung der sympathikolytischen Aktivität.

Ein solches Sympathikolytikum senkt nur den durch Adrenalin überhöhten Blutdruck. Schon bald aber traten bei der pharmakologischen Untersuchung der MERGENTHALERSchen Modellkörper, die von den Farbwerken Höchst durchgeführt wird, Überraschungen auf: Zentrale Blutdrucksenkung am unvorherbehandelten Tier, Diskrepanz zwischen Samenblasentest (Meerschweinchen) und der Wirkung am Blutdruck des Hundes oder der Katze.

Neben der zentralen Blutdrucksenkung bietet das Auftreten von Synergisten und Antagonisten des Serotonins (5-Oxy-tryptamin) eine weitere pharmakologische Komplikation. Im Serotonin erkennt man mehr und mehr ein Gewebshormon von überragender Bedeutung. Neben den Wirkungen auf Blutdruck, Darmperistaltik usw. zeigen die pharmakologischen Versuche, dass diesem Stoff eine Bedeutung für die normale Funktion des Gehirns zukommt.

Vor wenigen Jahren wurde die Pharmakologie der Yohimbe-Alkaloide durch einen neuen vielversprechenden Schlager bereichert, die Entdeckung der sedativen Wirkung der Rauwolfia-Arten. Bis heute sind bereits über 20 Verbindungen aus dieser Droge isoliert worden. Das Reserpin ist das Hauptalkaloid aus Rauwolfia serpentina Benth., einem in Niederländisch-Indien und auf Ceylon beheimateten Strauch, dessen Wurzeln den Eingeborenen schon lange als Medizin dienten.

In der Ermittlung der Konstitution und Pharmakologie des Reserpins (III) waren vor allem die Arbeitskreise der Ciba und Squibb beteiligt. Die Arbeiten der Ciba-Gruppe unter E. SCHLITTLER (Lit. 11) haben besondere Bedeutung. Pharmakologische Untersuchungen des Reserpins ergaben, dass es sowohl hypnotisch-sedative Eigenschaften besitzt als auch eine 24 Stunden und länger anhaltende zentrale Senkung des Bluthochdrucks zur Folge hat.



III

Es weist dagegen keine sympathikolytische Wirkung auf, sondern verstärkt die Adrenalinwirkung, lässt aber den Acetylcholin-Effekt unbeeinflusst. Fast noch bedeutsamer erscheinen die Aspekte bei der Anwendung in der psychiatrischen Klinik.

Das Alkaloid löste in den letzten Jahren geradezu eine Revolution in der Behandlung des Bluthochdruckes aus. Die Untersuchung von Abbauprodukten und Nebenalkaloiden der *Rauwolfia* lässt heute bereits einige konstitutionelle Zusammenhänge erkennen.

Im Rahmen meiner Arbeit wurde nun versucht, ob nicht einfacher gebaute oder abgewandelte Verbindungen schon die pharmakologische Wirkung der *Rauwolfia*-Alkaloide zeigen. Hinweise dafür, welche Gruppen man zweckmässigerweise weglassen kann, findet man schon in der Literatur.

Ohne grösseren Einfluss auf die Aktivität des Reserpins ist die Methoxygruppe am C-Atom 11, denn aus *Rauwolfia canescens* Linn. wurde von I. H. SLATER, R. C. RATHBUN, F. G. HENDERSON und N. NEUSS (Lit. 12) das Recanescin isoliert, das keine Methoxy-Gruppe am C-Atom 11 besitzt und doch in seiner Wirkung sehr dem Reserpin ähnelt.

Weiters ist im Rescinnamin, das von E. HAACK, A. POPELAK, H. SPINGLER u. F. KAISER (Lit. 13) isoliert wurde, die OH-Gruppe am C-Atom 18 des Reserpins nicht mit Trimethoxy-benzoesäure verestert, sondern mit Trimethoxy-zimtsäure, ohne dass die pharmakologische Wirkung zumindest qualitativ verändert ist.

Die Bedeutung des Reserpins in der Medizin rechtfertigt jede Mühe bei der Suche nach geeigneten Modellen, die bei einfacherer Zugänglichkeit gleiche oder gar bessere pharmakologische Wirksamkeit besitzen.

Da zu Beginn meiner Arbeit noch nicht bekannt war, dass die Methoxy-Gruppe am C-Atom 11 des Reserpins für die Wirkung entbehrlich ist, richtete ich mein Interesse zunächst auf die Synthese geeigneter Abkömmlinge der 5-, 6- und 7-Methoxy-tryptamine, um im Vergleich mit den methoxylfreien Substanzen den Einfluss der Methyläthergruppe zu erkennen.

Daneben wurden, ausgehend vom natürlichen Yohimbin, noch einige Skelettvariationen durchgeführt, von denen wir uns eine Verbesserung der sedativen Wirkung versprachen. Schliesslich zielten weitere Versuche auf die Synthese von Pentacyclen, die zumindestens einen Teil der Sauerstoff-Funktionen des Reserpins tragen.

Im Herbst 1956 wurde bekannt, dass F. M. MILLER u. M. S. WEINBERG (Lit. 14) den Trimethoxy-benzoesäureester des 3-Diäthylamino -propanols reserpin-wirk-

sam fanden. Diese Nachricht veranlasste mich, die im Kapitel VI beschriebenen Verbindungen zu synthetisieren.

II. Synthese von Abkömmlingen der Methoxy-Tryptamine

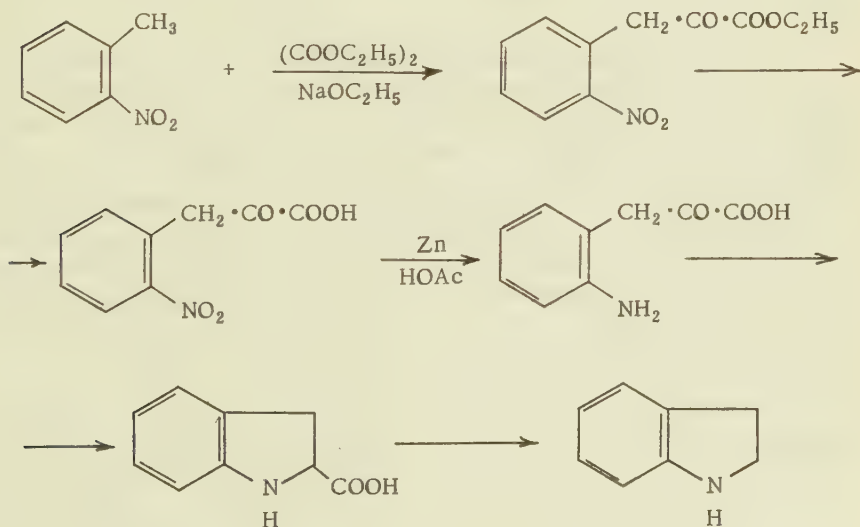
Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung verschiedener synthetischer Modellsubstanzen in der Dissertation von E. MERGENTHALER zeigten, dass für die sympathikolytische Aktivität der Yohimbin- und Ergotamin-Reihe das Tryptamin das verbindende konstitutionelle Merkmal ist.

Mein erstes Ziel war die Bereitung der Methoxy-Derivate der von E. MERGENTHALER beschriebenen N-substituierten Tryptamine vom Typus des N-Tryptophyl-tetrahydroisochinolins.

Zur Synthese von Methoxy-tryptaminen, bzw. deren Derivaten kann man grundsätzlich zwei Wege beschreiten:

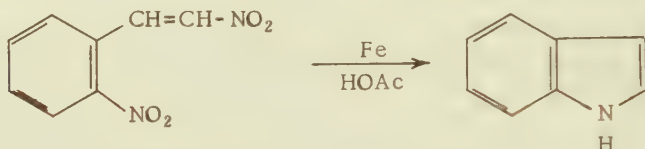
Die erste Möglichkeit ist die, von einem substituierten Indol auszugehen und nachträglich die Aminoäthyl-Gruppe einzuführen.

Unter den beschriebenen Methoden zur Darstellung der Methoxyindole sei die Synthese von A. REISSERT (Lit. 15) formuliert:



Analog stellten K. G. BLAIKIE u. W. H. PERKIN jun. (Lit. 16) 4-, 5-, 6- und 7-Methoxy-indole her, wobei die entsprechenden Methoxy-nitrotoluole als Ausgangsmaterial dienten.

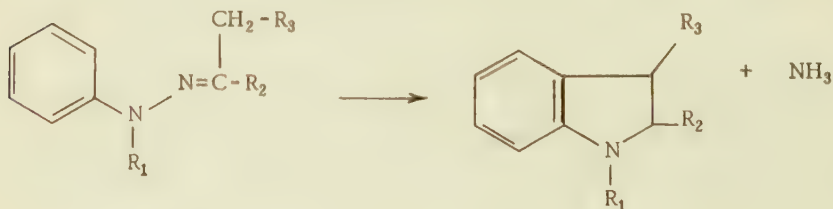
Eine gewisse Analogie zur REISSERT-Synthese zeigt die Methode von C. NENITZESCU (Lit. 18), Reduktion von α -, ω -Dinitro-styrol mit Eisenfeile und verdünnter Essigsäure gibt in 30proz. Ausbeute Indol. Auch dieser Weg lässt sich auf die Methoxyl-Derivate übertragen, wobei aber die Ausbeuten spärlich sind.



Auch die Methoden zur Angliederung der Aminoäthyl-Seitenkette an die β -Position des Indolsystems finden sich in der Literatur trefflich ausgearbeitet, wengleich die Ausbeuten in der Reihe der Methoxy-indole merklich schlechter sind. Als wertvolles synthetisches Prinzip erwies sich hier die Bereitung der Indol-Mannich-Basen mit Formaldehyd und Dimethylamin, Überführung in das quartäre Salz, Austausch der Ammoniumgruppe gegen Cyanid und Hydrierung des Indolyl-acetonitrils.

Für die Darstellung der am basischen Stickstoff substituierten Tryptamine empfiehlt es sich, über die Indolyl- β -essigsäure zu gehen, den Ester um „Tryptophol“ zu reduzieren und daraus das Tryptophyl-bromid herzustellen, das zur Alkylierung der betreffenden Basen herangezogen werden kann.

Ein grundsätzlich anderer Weg in die Reihe der Methoxytryptamine bringt beim Indolringschluss bereits die fertige oder eine zur raschen Umwandlung geeignete β -Seitenkette mit. Besonders geeignet für diesen Zweck ist die von Emil FISCHER (Lit. 17) entwickelte Methode der Cyclisierung der Arylhydrazone:

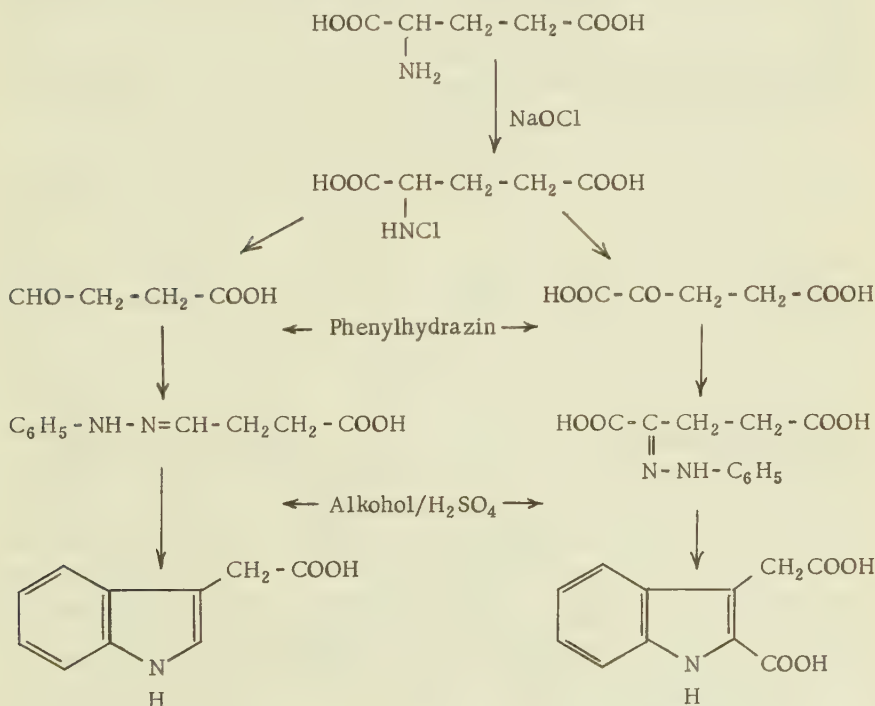


Als Kondensationsmittel für diese Synthese wurde ursprünglich Zinkchlorid verwendet; später hat sich Schwefelsäure und Salzsäure in alkoholischer oder essigsaurer Lösung bewährt. Jüngst wurde auch die Polyphosphorsäure (Lit. 19) als gutes Kondensationsmittel empfohlen. Die FISCHER-Synthese läuft unter besonders milden Bedingungen ab, wenn R_2 und R_3 im vorstehenden Formelbild organische Reste bedeuten.

Zur Darstellung der Methoxy-tryptamin-Derivate benötigte ich zunächst die entsprechenden substituierten Indol-essigsäuren.

Der einfachste Weg führt über die Phenylhydrazone des Bernsteinsäure-halb-aldehyds (Lit. 20), die der FISCHER-Synthese unterworfen werden. Die früher recht unangenehme Bereitung des Bernsteinsäure-halbaldehyds schien mit der leichten Zugänglichkeit der Glutaminsäure beseitigt. Diese Synthese wurde von F. J. STEVENS u. S. W. FOX (Lit. 22) zuerst bearbeitet, doch waren die Versuche nicht gut reproduzierbar. Eine verbesserte Vorschrift findet sich daher bei S. W. FOX u. M. W. BULLOCK (Lit. 21) in einer späteren Arbeit.

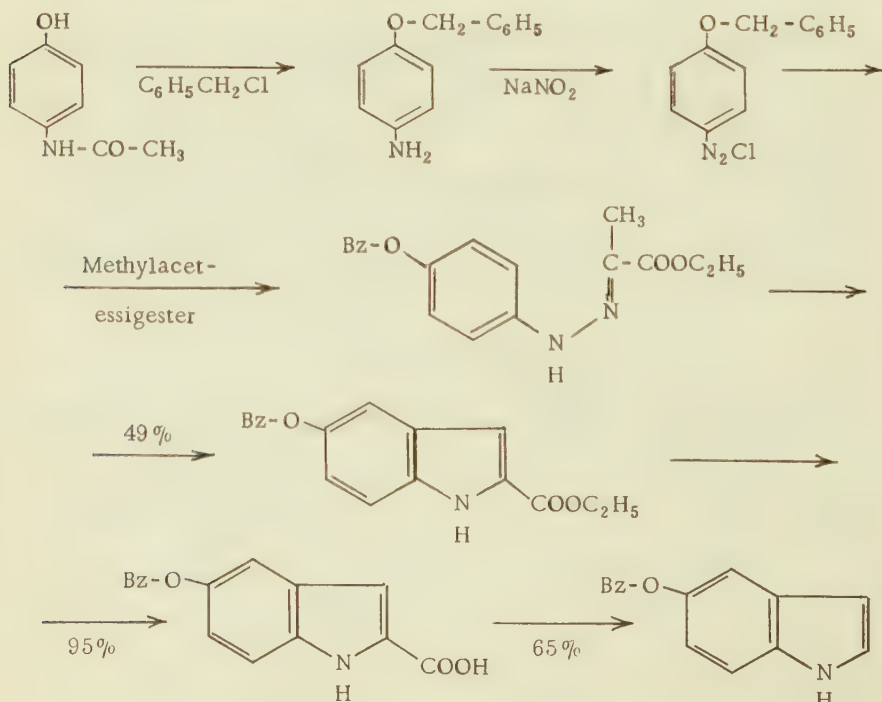
Der Vorgang wird durch folgendes Schema erläutert:



Bei der Nacharbeitung mit Phenylhydrazin erhielt ich einmal das in der Literatur beschriebene Resultat. Leider erwies sich beim Hypochlorit-Abbau der Glutaminsäure das Verhältnis der mit oder ohne Decarboxylierung ablaufenden Reaktion als nicht konstant, ohne dass die Ursachen bekannt wären. Zweckmässig nimmt man die Trennung auf Grund der unterschiedlichen Löslichkeit der Hydrazone in Benzol vor. Unerklärlicherweise trat gerade bei den Phenylhydrazinen, die durch eine Methoxy-Gruppe substituiert waren, die Methoxy-indol-2-carbonsäure-3-essigsäure als bevorzugtes Produkt auf. Die nachträgliche Decarboxylierung der Carbonsäure in 2-Stellung ist zwar möglich, beeinträchtigt aber erheblich die Ergiebigkeit des Verfahrens.

Mit der Strukturaufklärung (Lit. 23) und der Synthese des 5-Oxytryptamins, einer natürlich vorkommenden vasokonstriktorischen Substanz, gewann seinerzeit die Darstellung des 5-Benzoyloxyindols, eines Zwischenproduktes der Serotonin-Synthese, an Bedeutung. H. BURTON u. J. L. STOVES (Lit. 24) beschrieben die Reduktion und Cyclisierung der 2-Nitro-5-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure in Gegenwart von Eisenhydroxyd und Alkali mit 70% Ausbeute zu 5-Benzoyloxy-indol-2-carbonsäure. Die Decarboxylierung in Glycerin bei 210°C ergab 24% Benzyloxy-indol. W. R. BOEHME (Lit. 25) versuchte dasselbe Ziel mit Hilfe der JAPP-KLINGEMANN-Reaktion (Lit. 26) zu erreichen.

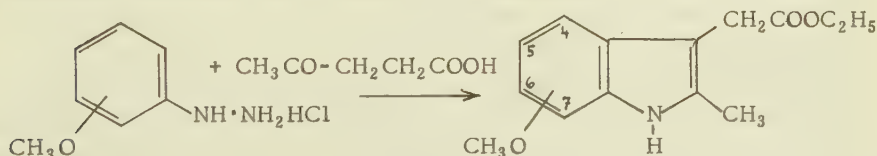
4-Benzoyloxy-anilin wurde diazotiert und mit Methyl-acetessigester umgesetzt; die nachfolgende Cyclisierung des Phenylhydrazons und die weiteren Schritte sind aus dem Formelschema ersichtlich:



Leider wurden bei der Nacharbeitung obiger Vorschrift bei weitem nicht die angegebenen Ausbeuten erreicht. Zum Studium der Reaktionsbedingungen wurde zunächst als Ausgangsmaterial das wohlfeilere p-Anisidin verwendet. Doch auch hier konnte die Ausbeute trotz Variierung der Bedingungen und der Lösungsmittel nicht auf eine befriedigende gebracht werden. Da das 5-Benzyl-oxy-indol als Ausgangsmaterial für weitere Synthesen dienen sollte, mussten diese Versuche wegen Unrentabilität aufgegeben werden.

S. W. FOX u. M. W. BULLOCK (Lit. 27) machten durch FISCHER-Synthese die 2-Methyl-indolyl-3-essigsäuren leicht zugänglich. Ich widmete mich deshalb zunächst der Darstellung von 2-Methyl-indolyl-3-essigsäuren, die im Benzolkern mit Methoxyl-Gruppen substituiert sind.

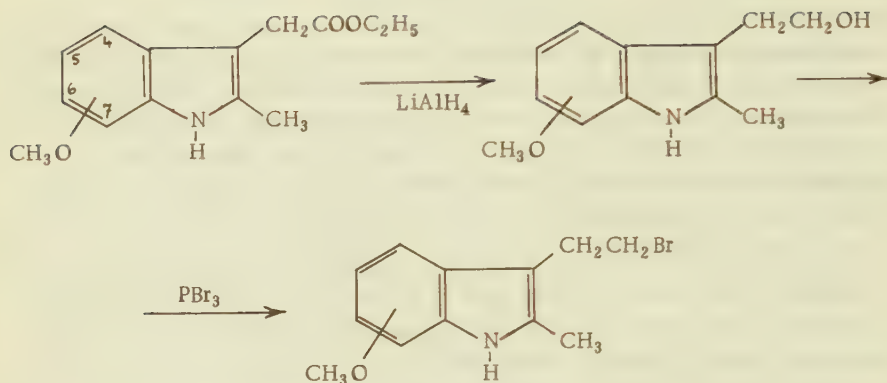
Durch Rückflussskochen von äquimolekularen Mengen Lävulinsäure mit o- und p-Methoxy-phenylhydrazin in 10% alkoholischer Schwefelsäure wurde in einem Operationsgang sowohl die Phenylhydrazonbildung als auch der Indol-Ringschluss erreicht. Die Ausbeuten an 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-essigsäure-äthylester aus p-Methoxy-phenylhydrazin und Lävulinsäure betrugen 94% d.Th., bei der 7-Methoxy-Verbindung wurden jedoch nur 35% erreicht.



Beim Rückflussskochen der Lävulinsäure mit m-Methoxy-phenylhydrazin in 10% alkoholischer Schwefelsäure wurde dagegen nur das Hydrazone isoliert. Erst die Behandlung des Hydrazons mit Poly-phosphorsäure bei 135°C war erfolgreich; in 88% Ausbeute wurde der 2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3-essigsäureäthylester erhalten.

p-Methoxy-phenylhydrazin wurde nach J. ALTSCHEL (Lit. 28) über das Sulfonat hergestellt; es erwies sich im Laufe der Arbeit als unrationell, das Hydrazinosulfonat in das Chlorhydrat zu überführen, da mit dem Sulfonat dieselben Ausbeuten erzielt wurden. o-Methoxy-phenylhydrazin wurde nach Arbeiten von H. F. FRANZEN (Lit. 29), m-Methoxy-phenylhydrazin nach W. O. KERMACK, W. H. PERKIN jun. u. R. ROBINSON (Lit. 30) gewonnen.

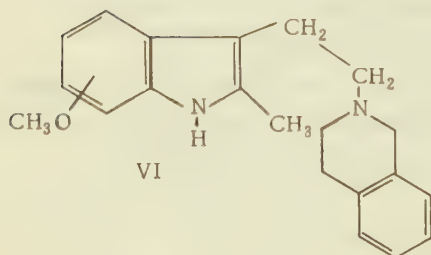
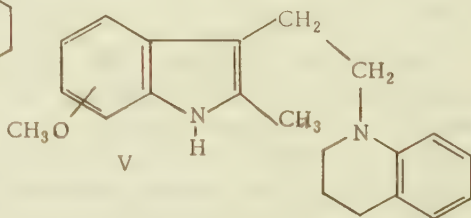
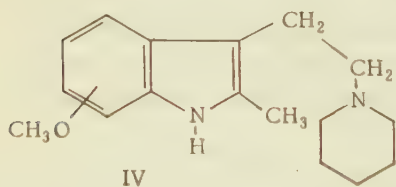
Die obigen Essigester wurden mit LiAlH₄ in 70-85% Ausbeute zu den Methoxy-tryptopholen reduziert. Alle drei Bz-Methoxy-2-methyl-tryptophole wurden kristallisiert erhalten.



Durch Umsetzung der Alkohole mit Phosphortribromid (Lit. 31) in Chloroform wurden die entsprechenden Bromide in 70% Ausbeute erhalten, die allerdings wegen ihrer Hitzeempfindlichkeit nicht isoliert wurden.

Zur Bereitung von N-substituierten Derivaten der Methoxytryptamine erwies sich der Umsatz der rohen 2-Methyl-Bz-methoxy-indolyl-3-äthylbromide mit geeigneten sekundären Aminen als zweckmässig. Um die Bildung quartärer Salze zu verringern, wurde stets mit einem 3-4fachen Amin-Überschuss in siedendem Chloroform alkyliert.

Als sekundäre Basen wurden eingesetzt: Piperidin, Py-Tetrahydro-chinolin und Py-Tetrahydro-isochinolin. Es wurden folgende N-substituierten Präparate der Methoxy-tryptamin-Reihe, die sich in der Literatur noch nicht beschrieben finden, synthetisiert:



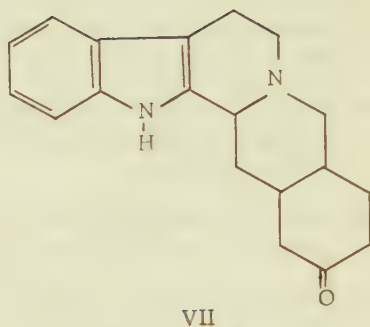
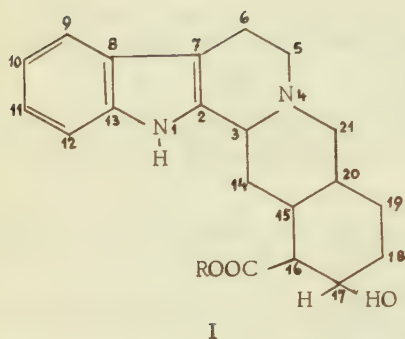
- a) N-[β -(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-piperidin-chlorhydrat. (IV); CH_3O in 5; farbloses Öl, Sdp.: 185-200°/0.001 Torr, Chlorhydrat Schmp. 205°C. Ausbeute: 92% d.Th.
- b) N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-piperidin-chlorhydrat. (IV); CH_3O in 7; Base Schmp. 128-129°C, Ausbeute: 96% d.Th. Chlorhydrat Schmp. 227-228°C.
- c) N-[β -(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-isochinolin, (VI); CH_3O in 5; Base Schmp. 154-155°, Ausbeute: 65% d.Th.
- d) N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-isochinolin, (VI); CH_3O in 7; Base Schmp. 123-124°, Ausbeute: 69% d.Th.
- e) N-[β -(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-chinolin, (V); CH_3O in 5; Base Schmp. 130°C. Ausbeute: 73% d.Th.
- f) N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-chinolin, (V); CH_3O in 7; Base Schmp. 100-101°C. Ausbeute: 88% d.Th.
- g) N-[β -(2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-isochinolin, (VI); CH_3O in 6; Base Schmp. 158°C, Ausbeute: 70% d.Th.

Die geringe Basizität der Py-Tetrahydro-chinolin- und der Py-Tetrahydro-isochinolin-Derivate erscheint bemerkenswert; die mineralsauren Salze hydrolysieren sofort in Wasser unter Ausfällung der Basen. Zur pharmakologischen Prüfung wurden die Verbindungen daher in Propylenglykol in 1proz. Lösung verwendet.

III. Vom Yohimbin abgeleitete Modellkörper

Durch Veränderungen im Bau der Yohimbinmolekel wurden zahlreiche Derivate erhalten, die in die pharmakologische Prüfung gingen. Einige der Präparate sind in der Literatur schon beschrieben, doch wurden mehrere Vorschriften rationalisiert.

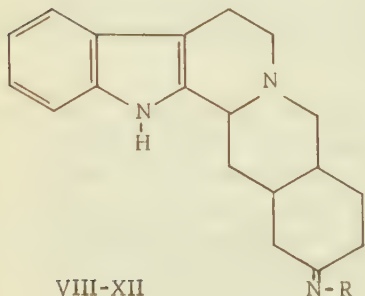
Durch alkalische Verseifung des Yohimbins (I; $\text{R} = \text{CH}_3$) wurde die Estergruppe hydrolysiert und die entstehende Yohimboasäure (I; $\text{R} = \text{H}$) wurde der Oppenauer-Dehydrierung nach B. WITKOP (Lit. 6) unterworfen. Dabei entstand unter Verwendung von Aluminium-isopropylat als Katalysator, Cyclohexanon als Oxydationsmittel und Xylol als Lösungsmittel in 20stündiger Reaktionsdauer in wechselnder Ausbeute mit 40-60% das Yohimbon (VII). Die Oxydation des sekundären Alkohols wird also von einer Decarboxylierung der entstehenden Ketosäure begleitet.



Durch Umsatz des Yohimbons mit Natriumcarbonat und Hydroxylamin-chlorhydriat in einem grossen Volumen siedenden Tetrahydrofurans erhielt E. MERGENTHALER (Lit. 10) das Yohimbonoxim (VIII). Bei der pharmakologischen Prüfung entfaltete dieses Yohimbon-oxim eine fast an das Reserpin heranreichende sedative Wirkung. Das Präparat befindet sich zur Zeit in der klinischen Prüfung. Es galt nun, einmal die Bereitung des Yohimbon-oxims rationeller zu gestalten, zum anderen weitere Keton-Reagentien mit Yohimbon umzusetzen.

Erschwerend bei der Umsetzung des Yohimbons ist seine geringe Löslichkeit; doch gelang die Oximierung des Ketons mit Hydroxylamin-chlorhydriat und wasserfreiem Natriumacetat in Suspension in abs. Alkohol mit 90% Ausbeute.

Bei Einwirkung von Semicarbazid-chlorhydriat und wasserfreiem Natriumacetat auf Yohimbon entstand in 72% Ausbeute das Yohimbon-semicarbazon (IX; $R = NH \cdot CO \cdot NH_2$); in analoger Weise erhielt ich das Yohimbon-phenylsemicarbazon in 70proz. Ausbeute. (X; $R = NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$). Auch das p-Nitrophenylhydrazon (XI; $R = NH \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$), sowie das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Yohimbons wurden dargestellt. (XII; $R = NH \cdot C_6H_3(NO_2)_2$).



(VIII): $R = OH$

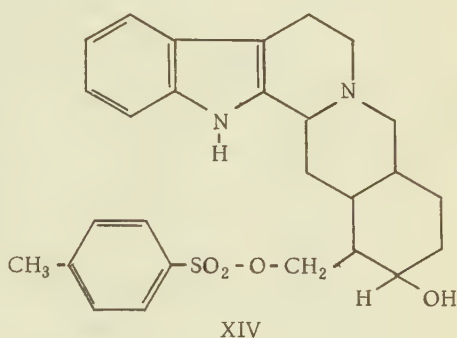
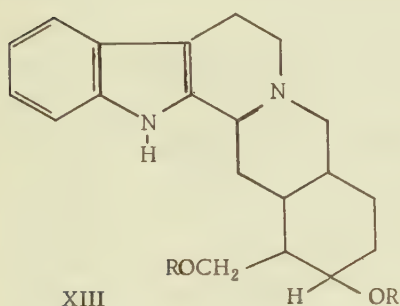
(IX): $R = NH \cdot CO \cdot NH_2$

(X): $R = NH \cdot CO \cdot NH \cdot C_6H_5$

(XI): $R = NH \cdot C_6H_4 \cdot NO_2$

(XII): $R = NH \cdot C_6H_3 \cdot (NO_2)_2$

Bei der Reduktion des Stammalkaloids Yohimbin mit Natrium in Alkohol erhielt A. SCHOMER (Lit. 32) als erster den Yohimbylalkohol (XIII;). E. MERGEN-THALER (Lit. 10) u. P. KARRER (Lit. 33) konnten die gleiche Reduktion mit LiAlH_4 , bzw. LiBH_4 mit wesentlich besseren Ausbeuten (92% d.Th.) ausführen. Umsetzung des Yohimbylalkohols mit p-Toluolsulfochlorid (Lit. 72) ergab Yohimbylalkohol-monotosylat (XIV): daraus wurde durch Reduktion mit LiAlH_4 das 16-Methyl-yohimbol (XV) bereitet.



XIII: $\text{R} = \text{R} = \text{H}$

XVI: $\text{R} = \text{R} = (3,4,5)\text{-CO-C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$

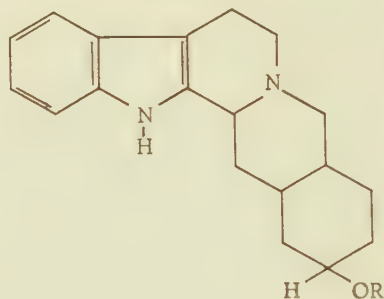
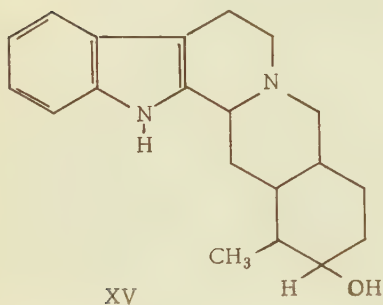
Wie oben gezeigt, ist das Reserpin (III) ein Ester der 3,4,5-Trimethoxy-benzoesäure. Entsprechende Trimethoxybenzoesäure-Verbindungen habe ich nun auch von Derivaten des Yohimbins bereitet. Die Veresterung des Yohimbylalkohols wurde mit einem Überschuss von 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid in Pyridin bei Raumtemperatur durchgeführt; die Analyse ergab, dass sowohl die primäre als auch die sekundäre Hydroxyl-Gruppe verestert worden war. Das erhaltene Präparat (XVI) war eine sehr schwache Base, von der kein kristallines Chlorhydrat erhalten werden konnte.

Das IR-Spektrum weist die freie NH-Schwingung des Indol-Systems bei 2.97μ auf. Die Bande bei 5.48μ ist der CO-Schwingung des Carbonsäureesters zuzuweisen. Die NH-Schwingung des zum Vergleich aufgenommenen Tetrahydrocarbazols liegt bei 2.96μ (Fig. 1).

Nach B. WITKOP (Lit. 6) lieferte die Meerwein-Ponndorf-Reduktion erwartungsgemäss zwei Basen: Das in Äther schwerer lösliche Yohimbol (XVII), einem Yohimbin mit eliminierten Carbonsäurefunktion und das leichter lösliche

Epi-yohimbol. In der Durchführung glatter und eleganter erwies sich die katalytische Reduktion mit Platinoxid als Katalysator, wobei eine Ausbeute von 94% an Yohimbol erzielt wurde.

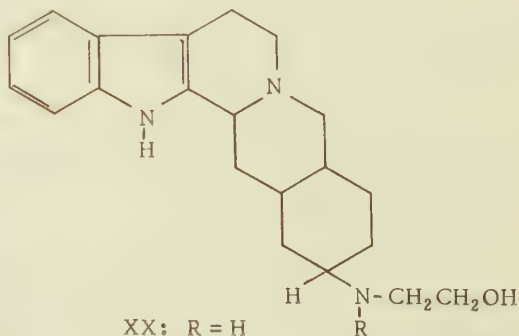
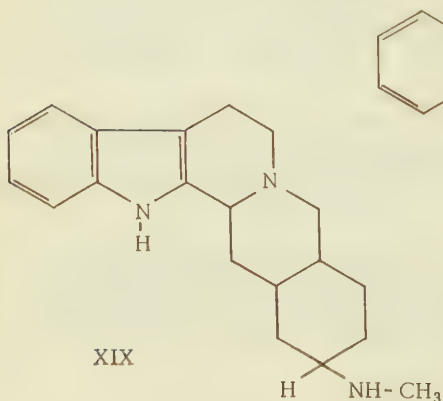
Die Behandlung des Yohimbols mit 3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-chlorid in Pyridin bei Raumtemperatur führte zum 3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-yohimbol (XVIII). Auch dieses Präparat zeigt die NH-Schwingung bei 2.98μ und die CO-Bande bei 5.88μ .

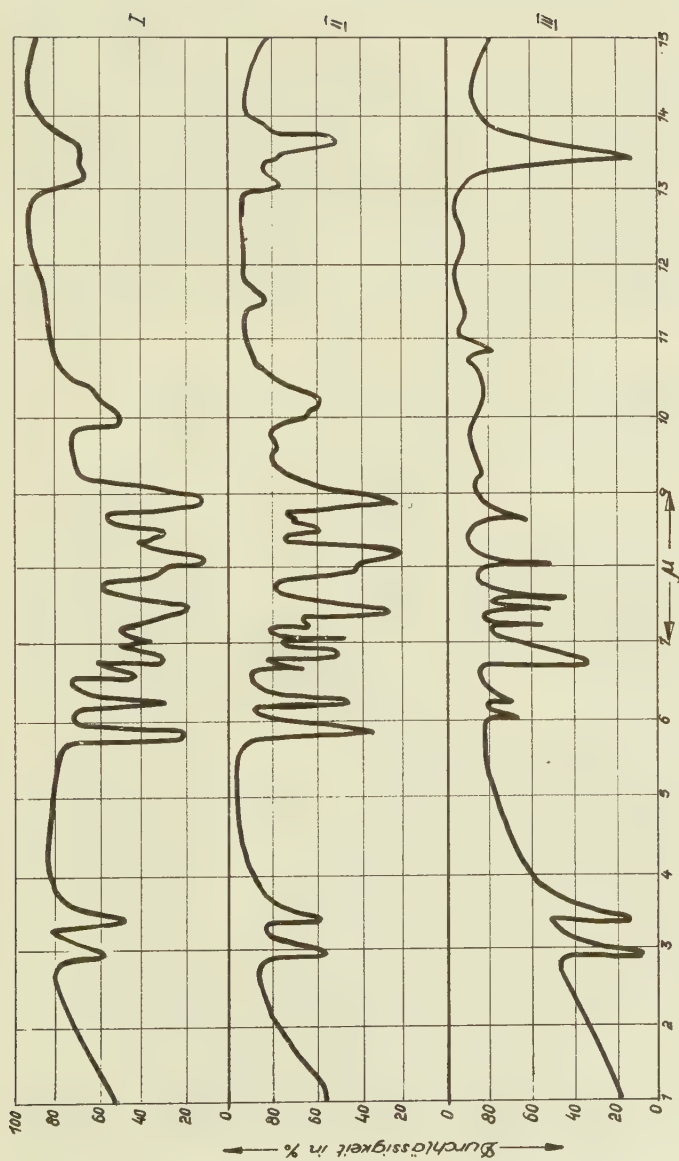


XVII : R = H

XVIII : R = $\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_2 \cdot (\text{OCH}_3)_3$ (3,4,5)

Um den Einfluss eines zweiten basischen Zentrums auf die pharmakologische Wirkung zu ermitteln, wurden einige 17-Alkyl-aminoyohimbane bereitet. Die Methode der Wahl war die reduktive Alkylierung der Amine mittels Yohimbon und katalytisch erregten Wasserstoff. Mit Methylamin-Lösung und Platinoxid als Katalysator wurde bei Zimmertemperatur unter Normaldruck glatt das 17-Methyl-amino-yohimban (XIX) erhalten.





Figur 1 IR-Spektren

- I. O-3, 4, 5-Trimethoxy-benzoyl-yohimbylalkohol (XVI)
- II. O-3, 4, 5-Trimethoxy-benzoyl-yohimbol (XVIII)
- III. Tetrahydro-carbazol

In Analogie dazu wurden Yohimbon mit Aminoäthanol und Platinoxid als Katalysator unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur hydriert, wobei das sekundäre Amin der Formel (XX) in 87% Ausbeute erhalten wurde. Dieselben Resultate erzielte man mit Raney-Nickel durch Druckhydrierung im Autoklaven bei 140 atü.

Die Methylierung des Produktes aus Yohimbon und Aminoäthanol mit Formalin und Wasserstoff/Nickel im Druckautoklaven bei 110 atü führte zu Präparat XXI. Dagegen führten die Versuche, Yohimbon analog mit Ammoniak, Anilin, p-Anisidin und Benzylamin im Autoklaven in Gegenwart von Wasserstoff umzusetzen, nicht zu kristallisierten Produkten.

Bei allen bisher beschriebenen Präparaten blieb das Ringgerüst des Yohimbins erhalten. Die Änderungen beschränkten sich ausschliesslich auf die Substituenten am Ring E.

IV. Synthese von pentacyclischen Modellen des Reserpins

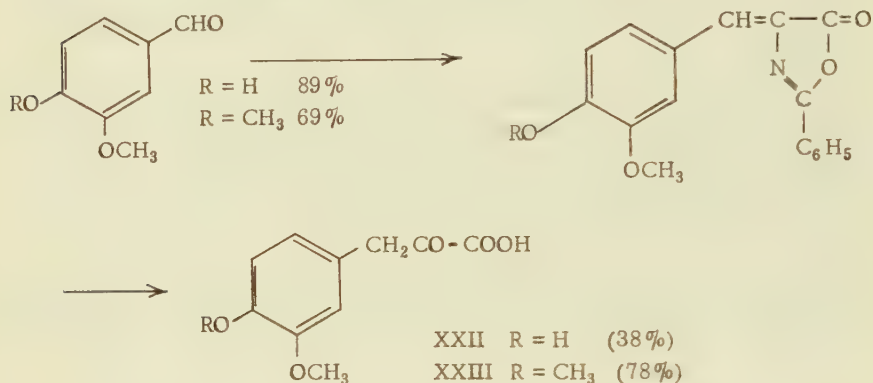
Zwei Wege zum Aufbau des pentacyclischen Gerüsts des Reserpins und Yohimbins erwiesen sich als geeignet.

Nach Arbeiten von G. HAHN u. Mitarbeiter (Lit. 34) hat man in der Kondensation von Tryptamin mit substituierten Phenylbrenztraubensäuren unter physiologischen Bedingungen einen einfachen Weg vor sich, um zu dem Kohlenstoffgerüst des Reserpins zu gelangen. Die Reaktion verläuft mit der substituierten Brenztraubensäure rascher und mit wesentlich besseren Ausbeuten als bei Verwendung der entsprechenden Aldehyde.

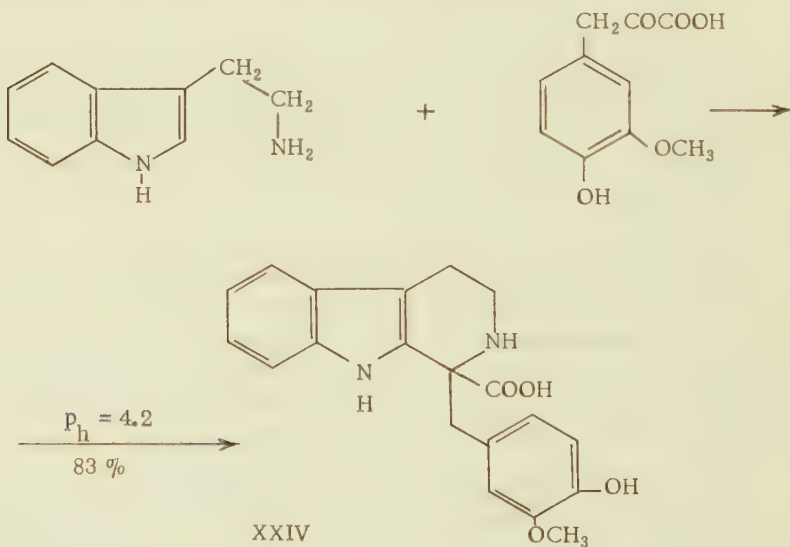
Zur Synthese des Tryptamins bediente ich mich der eleganten und rationeller Methode nach J. THESING u. F. SCHÜLDE (Lit. 35). Das aus Indol und Dimethylamin mit Formaldehyd in quantitativer Ausbeute gewonnene Gramin (Lit. 36) wurde mit Dimethylsulfat in das quartäre Salz übergeführt. Dessen Umsetzung lieferte mit Kaliumcyanid unter Abspaltung von Trimethylamin das gesuchte Nitril. Durch Druckhydrierung im Autoklaven bei 120 atü mit Raney-Nickel als Katalysator gelangte man in 90% Ausbeute zum Tryptamin.

Die benötigten substituierten Phenyl-brenztraubensäuren, nämlich 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure (XXII) und 3,4-Dimethoxy-phenyl-brenztraubensäure (XXIII), sind aus Hippursäure und Vanillin, bzw. Veratrumaldehyd über die Azlaktone leicht zugänglich. Längeres Kochen mit konz. Natronlauge lieferte dann die entsprechenden substituierten Phenyl-brenztraubensäuren.

Die folgende Formelreihe kennzeichnet die einzelnen Stufen und ihre Ausbeuten:

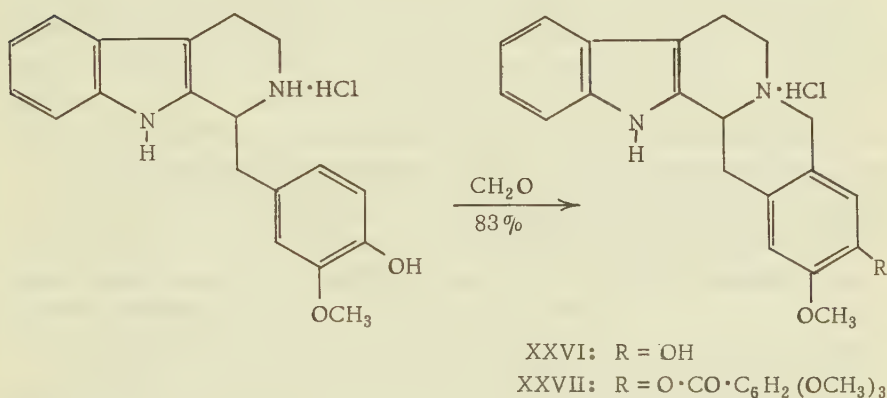


Bei der Kondensation von Tryptamin mit 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure unter physiologischen Bedingungen entsteht dabei die 3-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-3-carbonsäure (XXIV):



Erst bei der Behandlung mit alkoholischer Salzsäure verlieren diese Säuren in wenigen Minuten Kohlendioxyd und gehen in die entsprechenden decarboxy-

lierten Basen über, doch ist die Leichtigkeit der Decarboxylierung dabei weitgehend von der Substitution der Phenyl-brenztraubensäure abhängig. Versetzt man die Lösung des 3-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrats (XXV) in wässriger Lösung mit etwas mehr als der berechneten Menge Formalinlösung, so fällt nach drei Tagen das Chlorhydrat des 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimbans (XXVI) (Lit. 34) aus:

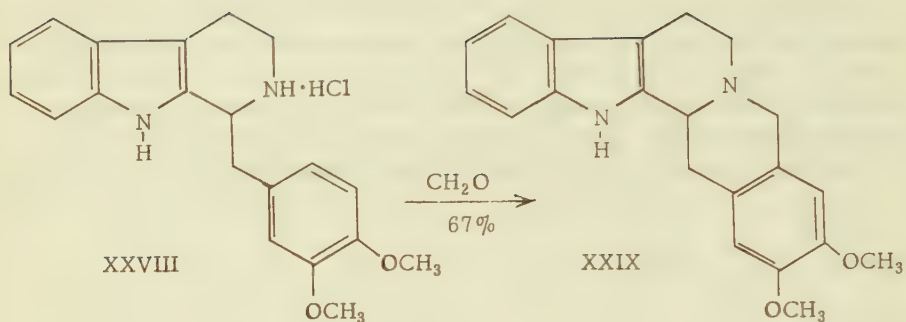


Die Veresterung der Hydroxyl-Gruppe mit 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid führte in Anlehnung an Arbeiten von W. LOGEMANN et al. (Lit. 37) zu 17-Methoxy-18-(3',4',5'-trimethoxy-benzoyloxy)-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban-chlorhydrat (XXVII).

Beim Versuch, den Ring E selektiv katalytisch zu hydrieren, ohne dass das Indolgerüst angegriffen wird, wurden leider keine Erfolge erzielt. Sowohl die Hydrierung bei Zimmertemperatur und unter Normaldruck mit Pt/H₂ als auch die Druckhydrierung mit Raney-Nickel im Autoklaven ergab keine Wasserstoffaufnahme. Es wurde jeweils nur das Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die Erfahrungen der Literatur mit der Birch-Reduktion an analogen Systemen waren nicht ermunternd.

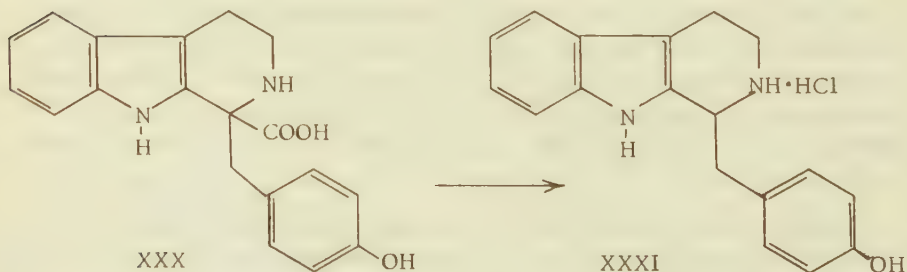
Die Abweichung von den zellmöglichen Bedingungen bei der Kondensation von Tryptamin-chlorhydrat mit 3,4-Dimethoxy-phenyl-brenztraubensäure brachte eine starke Abkürzung der Reaktionszeit mit sich.

Beim Erhitzen der beiden Komponenten auf 100° trat neben der Kondensation gleichzeitig Decarboxylierung zum 3-(3'-4'-Dimethoxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat (XXVIII) ein.



Eine analoge Umsetzung mit Formalin in wässriger Lösung ergab als Endprodukt das 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (XXIX). Die Methoxyl-Gruppe aktiviert den Benzolkern für die Formaldehyd-Kondensation schwächer als das Phenol-hydroxyl oben.

In Anlehnung an obige Synthese wurde die p-Oxy-phenyl-brenztraubensäure, hergestellt aus p-Oxy-benzaldehyd über das Azlaktone, mit Tryptamin-chlorhydrat kondensiert und die erhaltene 3-(4-Oxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-3-carbonsäure (XXX) durch Decarboxylierung in das 3-(4-Oxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat (XXXI) überführt. Die nachfolgende Ringschließung mit Formalin brachte jedoch keine positiven Ergebnisse, wie auch schon G. HAHN (Lit. 34) in seinen Arbeiten berichtete. Nur unter dem Einfluss einer Oxy-, bzw. Methoxy-Gruppe in p- Stellung zu der einzuführenden CH_2 -Gruppe kommt der Ringschluss zum Yohimban-Gerüst zustande.



Parallel dazu habe ich noch folgende substituierte Phenylbrenztraubensäuren auf dem üblichen Wege über die Azlaktone synthetisiert:

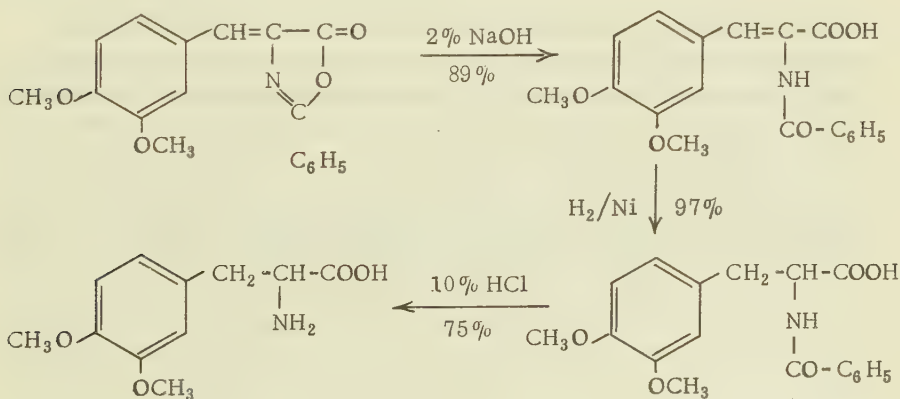
3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylbrenztraubensäure, 4-Chlorphenyl-brenztraubensäure, 4-Methylphenyl-brenztraubensäure sowie N-Benzoylamino-4-dimethyl-amino-phenyl-acrylsäure.

Da bei der Spaltung der Azlaktone mit 15proz. Natronlauge die Ausbeuten an 3-Methoxy-4-oxy-phenylbrenztraubensäure nur 51% betrugen, wurde versucht, einen anderen Weg einzuschlagen. Durch Kondensation des Vanillins mit Rhodanin wurde in 92proz. Ausbeute das Vanillinrhodanin gewonnen, dessen Spaltung mit 15proz. Natronlauge in 95% Ausbeute die α -Thioketo- β -4-oxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure ergab. Der Austausch der SH-Gruppe gegen O über die α -Oximo- β -4-oxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure, die mit einer Ausbeute von 96% erhalten wurde, schlug leider fehl. Doch konnte durch katalytische Reduktion des Oxims die entsprechende Aminosäure erhalten werden.

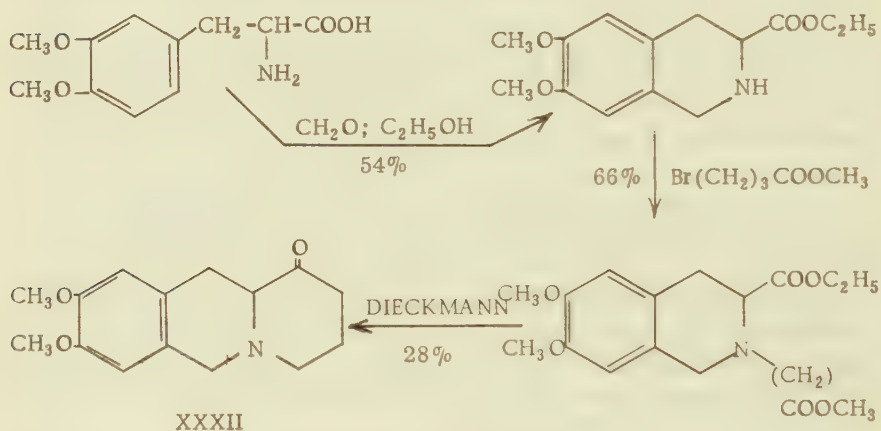
Bei der Darstellung der 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylbrenztraubensäure aus dem entsprechenden Azlaktone wurde bei der katalytischen Hydrierung der ungesättigten Aminosäure gleichzeitig die Benzyl-Gruppe als Toluol abgespalten, so dass erst nach der Hydrierung die freie Hydroxyl-Gruppe benzyliert werden konnte.

Ein anderer Weg zum Grundskelett des Reserpins lehnt sich an einen von G. R. CLEMO u. G. A. SWAN (Lit. 38) ausgearbeiteten Synthesegang an.

Das Azlaktone aus Veratrumaldehyd und Hippursäure wurde in N-Benzoyl-3,4-dimethoxy-phenylamino-acrylsäure (Lit. 39) überführt. Durch Druckhydrierung im Autoklaven bei 130 atü Wasserstoffdruck und Raney-Nickel als Katalysator erhielt man das N-Benzoyl-3,4-dimethoxy-phenylalanin. Bei der Hydrierung lag die Säure als Natriumsalz vor.

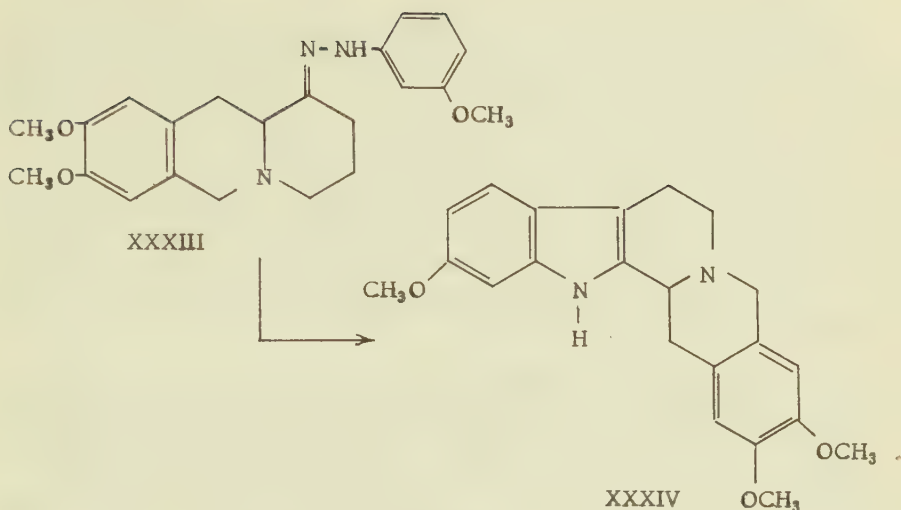


Die Abspaltung der Benzoylgruppe von der Aminosäure wurde nicht wie in der Literatur mit Bariumhydroxyd, sondern besser mit 10proz. Salzsäure durch 20stündiges Kochen erzielt. Für den Ringschluss mit Formalin zum Tetrahydroisochinolin-Derivat wiesen A. PICTET u. T. SPENGLER (Lit. 40), sowie Arbeiten von G. R. CLEMO u. G. A. SWAN (Lit. 41) den Weg. Nach Ringschluss und Veresterung mit alkoholischer Salzsäure wurde der entstandene 6,7-Dimethoxy-1:2:3:4-tetrahydroisochinolin-3-carbonsäureäthylester mit γ -Brombuttersäuremethylester (Lit. 42) umgesetzt. Der resultierende Diester wurde dann der Dieckmann-Kondensation unterzogen, wobei ich das 1-Keto-(2:3-Dimethoxy)-7:8-benzo-1:2:3:4:6:9-hexahydro-pyridocolin (XXXII) erhielt. Folgendes Formelschema zeigt den Syntheseweg und die Ausbeuten:



Die anschliessende Umsetzung des oben erhaltenen Ketons mit m-Methoxyphenylhydrazin ergab das entsprechende Phenylhydrazon, (XXXIII), das bei der nachfolgenden „Indolisierung“ wiederum zum pentacyclischen System des Reserpins führte. Der Ringschluss wurde mit Polyphosphorsäure durchgeführt und gab 61% Ausbeute.

Das erhaltene 11,17,18-Trimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban (XXXIV) wurde ebenfalls in die pharmakologische Prüfung einbezogen.



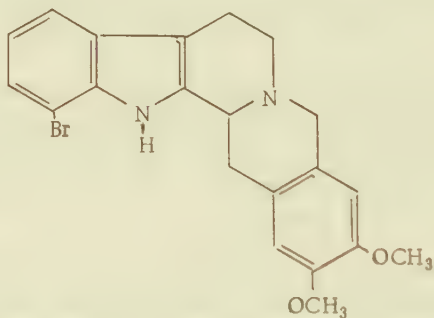
V. Versuche zur Einführung der Carboxylgruppe in das synthetische pentacyclische System

Es erschien uns wünschenswert, das im vorigen Kapitel beschriebene, synthetische pentacyclische System dem natürlichen Reserpin konstitutionell noch weiter anzunähern. Auf der Suche nach einer eleganten und einfachen Art, die Carboxylgruppe in Position 16 einzuführen, schien der Weg über die metallorganische Verbindung vielversprechend.

Auf Grund verschiedener Arbeiten von G. WITTIG u. G. FUHRMANN (Lit. 43) sowie Veröffentlichungen von H. GILMAN et al. (Lit. 44) wurde Veratrol mit Phenyllithium umgesetzt und die resultierende Lithiumverbindung mit Kohlendioxyd carboxyliert. Die Versuche zeigten, dass dabei die 2,3-Dimethoxybenzoesäure in 68% Ausbeute entsteht, somit die Carboxylgruppe in o-Stellung zu den beiden Methoxy-Gruppen eintritt. Die Anwendung obiger Versuchsbedingungen auf das das gleiche Strukturelement enthaltende 17,18-Dimethoxy-15, 16, 17, 18, 19, 20-hexadehydro-yohimban (XXIX) scheiterte zunächst an der schweren Löslichkeit des Yohimban-Derivats in Äther. Aber auch bei der Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, bzw. bei der Zugabe der Verbindung in fester Form konnten nach zahlreichen Versuchen keine carboxylierten Derivate erhalten werden.

Es war nun der Gedanke sehr naheliegend, das Yohimban-Derivat zunächst zu bromieren und anschliessend die Bromverbindung dem Halogen-Metall-Austausch zu unterwerfen. Die Verwendung von Brom in Eisessig erwies sich als ungeeignet, doch wurde das Yohimban-Derivat mit Pyridin-hydrobromid-perbromid in guter Ausbeute bromiert. Die Analyse wies auf ein Monobrom-Derivat des 17, 18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimbans. Unklar war jetzt lediglich noch die Stellung des eingetretenen Broms. In Frage kamen sowohl die beiden Möglichkeiten der Bromierung im Ring E, als auch der Eintritt des Broms in den Benzolkern des Indolgerüsts. Die Entscheidung ermöglichte das IR-Spektrum, das in Fig. 2 mit denen des Tetrahydro-carbazols und der unbromierten Verbindung verglichen wird.

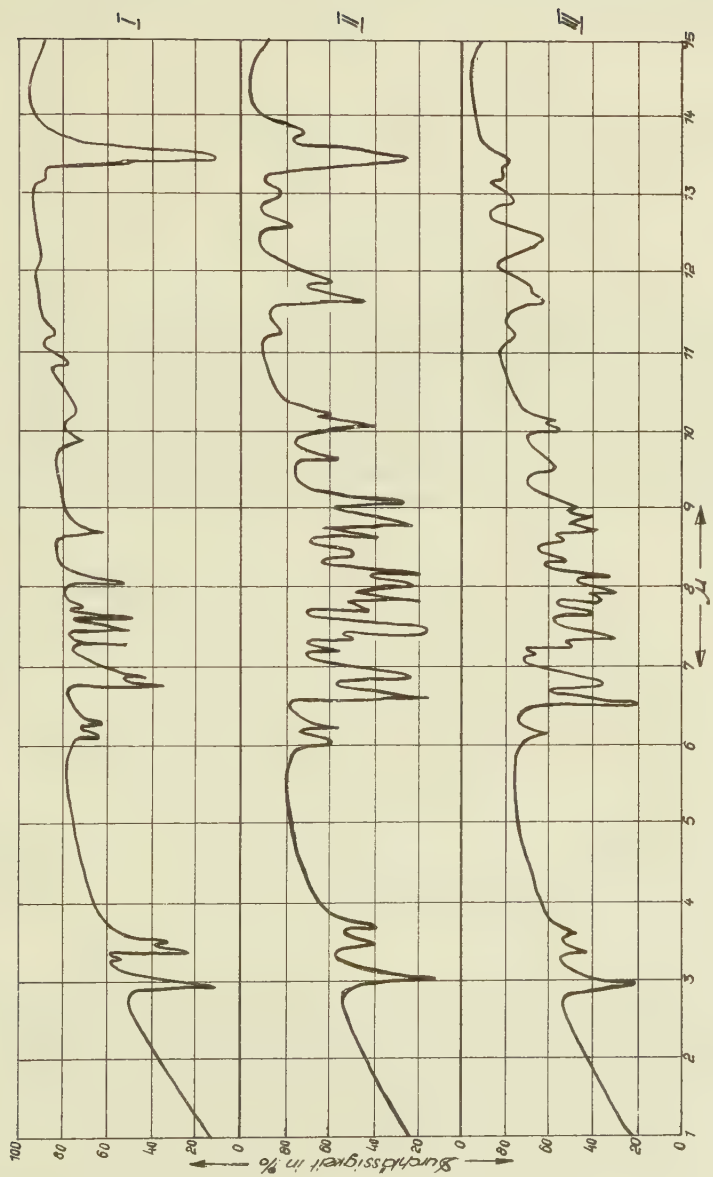
Wie das Spektrum (Fig. 2) zeigt, weisen die Substanzen I und II bei $13.5\ \mu$ und $13.57\ \mu$ die charakteristische Wagging-Schwingung für ortho-disubstituierte Benzol-Derivate auf. Bei der Substanz III jedoch fehlt diese Schwingung ganz, dagegen tritt bei $12.51\ \mu$ eine stärkere Bande auf, die typisch bei 1,2,3-trisubstituierten Benzol-Derivaten ist. Das legt nahe, dass bei der Bromierung der Base XXIX das Brom im Benzolkern in Stellung 12 des Indolgerüsts eintritt.



Mit dem Nachweis, dass die Bromierung im Indolkern rascher erfolgt als die des Phenoläther-Ringes, erlosch das Interesse an diesem Reaktionsweg.

Eine andere Möglichkeit, die Carbonester-Gruppe in den Ring E einzuführen, bot die Kondensation des Tryptamins mit einer substituierten Phenylbrenztraubensäure, die im Kern bereits die gewünschte funktionelle Gruppe mitbringt.

Der erste Versuch bestand darin, 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-5 (Lit. 45) auf Phenol einwirken zu lassen, um das 2-Phenyl-4-(4'-oxy-benzal)-oxazolon-5 zu erhalten. Es wurde festgestellt, dass die p-Stellung des Phenols mit dem Chlormethylen-Körper reagierte. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus



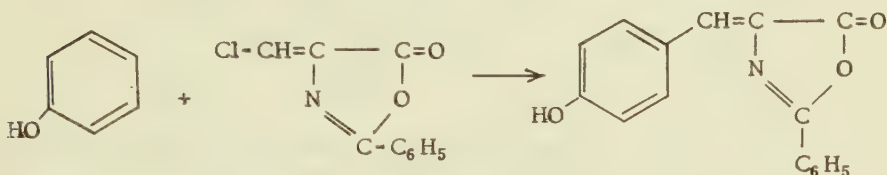
Figur 2 IR-Spektren

I. Tetrahydro-carbazol

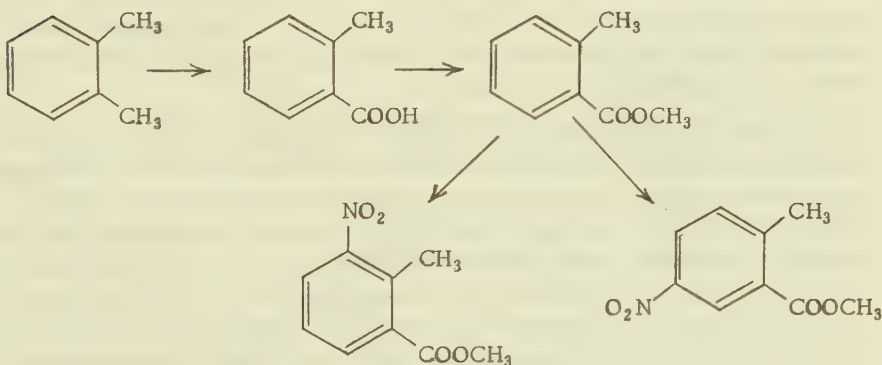
II. 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban

III. 12-Brom-17-18-dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban

p-Oxybenzaldehyd hergestellten Azlakton ergab keine Depression. Der analoge Versuch mit m-Oxy-benzoesäure-methylester ergab jedoch keine kristallinen Produkte.

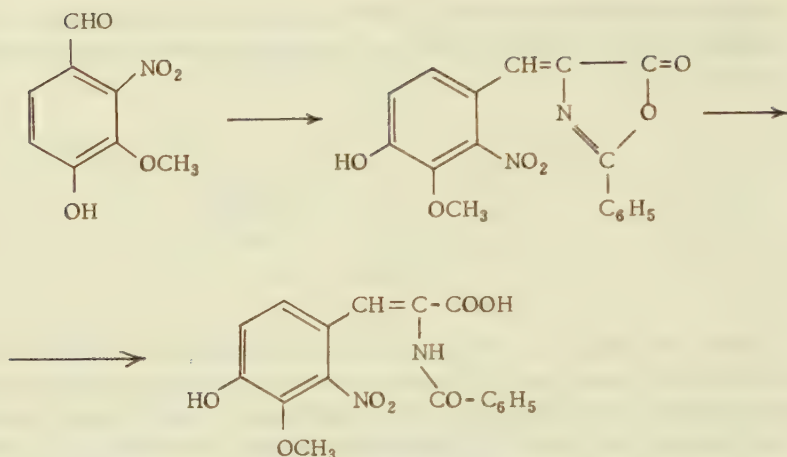


Durch Oxydation von o-Xylol erhielt ich in 59 % Ausbeute die o-Toluylsäure, die nach Veresterung zum Methylester anschliessend mit rauchender Salpetersäure nitriert wurde. Man erhielt ein Gemisch von 3- und 5-Nitro-o-toluylsäure im Verhältnis 1:3. Nach V. SCHERPENZEL (Lit. 46) kristallisiert die 5-Nitro-Verbindung in Prismen, Schmelzpunkt 68-69°C, die 3-Nitro-Verbindung dagegen in schwach gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 66°C. Die Nitrierung musste bei 0°C erfolgen, ansonsten entstand sofort die 3,5-Dinitro-Verbindung.



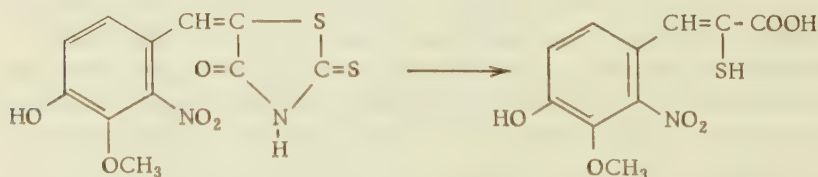
Durch nachfolgende REISSERT-Synthese sollte mittels Oxalsäureäthylester die entsprechende substituierte Phenylbrenztraubensäure erhalten werden. Die Reduktion der Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe, Diazotierung und Phenolverkochung sollte eine carbomethoxy-substituierte Phenylbrenztraubensäure ergeben. Doch erwiesen sich die Versuche zur REISSERT-Synthese als nicht erfolgreich.

In Analogie zur Darstellung der 3,4-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure wurde nun versucht, die 2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure zu synthetisieren.

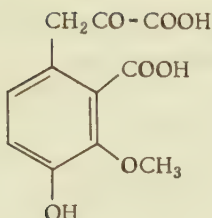


Nach Acetylierung des Vanillins in quantitativer Ausbeute (Lit. 47) wurde das Reaktionsprodukt mit rauchender Salpetersäure nitriert und man gelangte so in 80% Ausbeute zum 2-Nitro-acetvanillin. Die Umsetzung mit Hippursäure lieferte das entsprechende Azlaktone, doch den Versuchen der Spaltung dieses Azlaktone war kein Erfolg beschieden; die entsprechend substituierte Phenylbrenztraubensäure konnte nicht erhalten werden.

Trotz weitgehender Variation der Versuchsbedingungen (Propanol/Salzsäure, 35proz. Natronlauge, 50proz. Schwefelsäure) konnte nur eine Öffnung des Laktone rings erzielt werden. Auch die Reaktion mit alkoholischer Salzsäure im Einschlussrohr bei 100°C ergab keine brauchbaren Resultate. Einen anderen Weg zur 2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure schien die Kondensation von 2-Nitro-acetvanillin mit Rhodanin zu bieten. Die Aufspaltung des Kondensationsproduktes ergab zwar α -Thioketo- β -(2-Nitro-3,4-dimethoxy-phenyl)-brenztraubensäure, doch war die entsprechend substituierte Phenylbrenztraubensäure daraus nicht erhältlich.

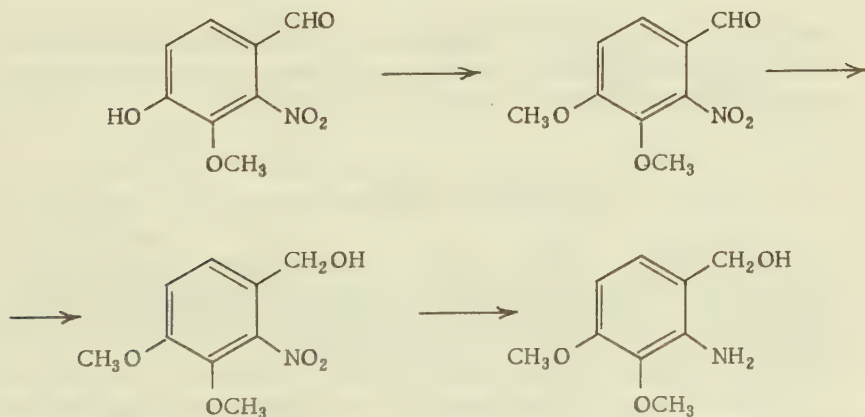


Auf der weiteren Suche nach einer Möglichkeit, eine substituierte Phenylbrenztraubensäure folgender Struktur zu erhalten,



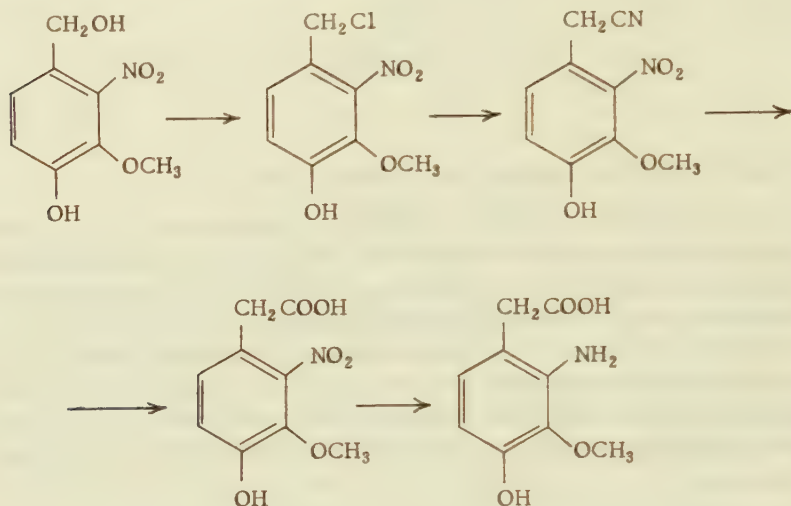
schien der Weg über folgende Stufen aussichtsreich:

Nach einer Vorschrift von R. PSCHORR u. C. SUMULEANU (Lit. 48) wurde aus 2-Nitro-acetvanillin in fast quantitativer Ausbeute das 2-Nitro-vanillin hergestellt, das mit Dimethylsulfat in 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzaldehyd übergeführt wurde. Durch Meerwein-Ponndorf-Reduktion erhielt man in 93proz. Ausbeute 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzylalkohol, der mit Raney-Nickel als Katalysator bei Zimmertemperatur und unter Normaldruck zum 2-Amino-3,4-dimethoxy-benzylalkohol reduziert wurde. Der Austausch der Amino-Gruppe gegen die Cyanidgruppe im Sandmeyer-Verfahren gelang aber trotz mehrfacher Versuche nicht.



Ausgehend von 2-Nitro-3-methoxy-4-acetoxy-benzaldehyd wurde wiederum mit Aluminium-isopropylat der entsprechende Benzylalkohol erhalten, der mit konz. HCl, bzw. 48proz. HBr zum entsprechenden Benzylchlorid, bzw. Benzylbromid führte. Durch Rückflussskochen mit Natriumcyanid erhielt man daraus das 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylcyanid, aus dem man in guter Ausbeute zur 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylelessigsäure gelangte.

Reduktion der Nitro-Gruppe mit Raney-Nickel als Katalysator lieferte die 2-Amino-3-methoxy-4-oxy-phenylessigsäure.



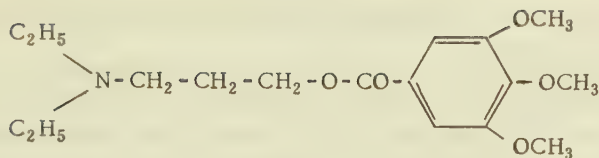
Leider erwies sich im Laufe der Versuche auch diese Möglichkeit, ein pentacyclisches System mit Carboxylgruppe im Ring E herzustellen, als so umständlich und zeitraubend, dass die Versuche abgebrochen wurden.

VL. Weitere Modellsubstanzen

Die Beobachtungen von F. M. MILLER u. M. S. WEINBERG (Lit. 14) hatten ergeben, dass der Trimethoxy-benzoesäureesterteil des Reserpins entscheidend für den pharmakologischen Effekt ist. Da nur im Reserpin diese Art der Aktivität auftritt, liegt hier augenscheinlich ein Zusammenhang.

An Hand der Kenntnis anderer pharmakologisch aktiver N-haltiger Verbindungen synthetisierten sie eine Reihe von Trimethoxy-benzoesäure-estern, die den Stickstoff durch zwei oder drei Kohlenstoff-Atome vom Sauerstoff getrennt enthielten.

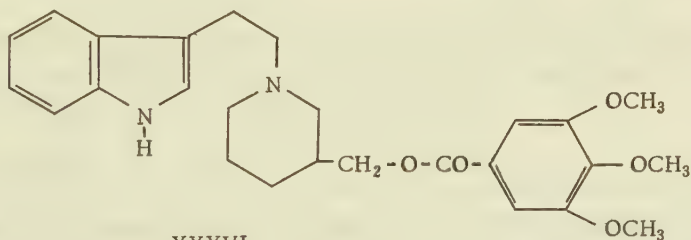
Der tertiäre Aminopropylester der Trimethoxy-benzoesäure (XXXV) zeigte eine beachtliche pharmakologische Wirkung. Der korrespondierende primäre Aminopropylester, sowie der tertiäre Aminoäthylester waren inaktiv.



XXXV

Die Schlussfolgerung war daher, dass das Sauerstoff-Atom vom N-Atom durch drei Kohlenstoff-Atome getrennt sein muss und der Stickstoff ausserdem tertiär.

Auf der Grundlage dieser Resultate bemühte ich mich um einige Modellsubstanzen, die bei etwas grösserer Ähnlichkeit mit der Konstitution des Reserpins die gewünschten strukturellen Merkmale aufweisen. In XXXVI findet sich das Amino-propanol-System mit den Ringen A, B und D des Reserpins verknüpft:



XXXVI

Bei der Synthese wurde Nikotinsäure in 95proz. Ausbeute verestert und anschliessend im Druckautoklaven mit Raney-Nickel als Katalysator bei 140-150° im Pyridin-Ring hydriert.

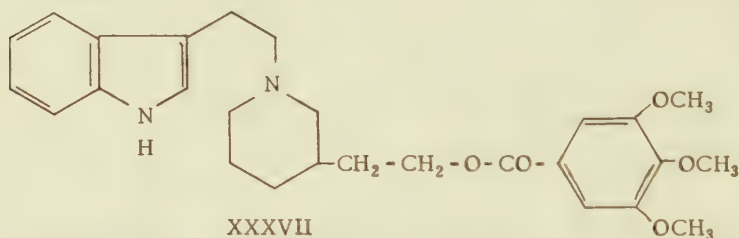
Der resultierende Nipekotinsäure-äthylester wurde mittels LiAlH_4 zum 3-Hydroxymethyl-piperidin reduziert. Aus Gramin wurde durch Rückflusskochen mit NaCN die β -Indolyl-essigsäure nach H. R. SNYDER (Lit. 49) erhalten, die nach Veresterung mit LiAlH_4 zum Tryptophol reduziert wurde. Die Umsetzung mit PBr_3 ergab Tryptophylbromid.

Die Umsetzung des flüssigen 3-Hydroxymethyl-piperidins mit Tryptophylbromid in benzolischer Lösung ergab das kristallisierte N-(Tryptophyl)-3-hydroxymethyl-piperidin, das anschliessend mit 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid zum ebenfalls kristallisierten Ester XXXVI umgesetzt wurde.

In XXXVI findet sich die Acyloxygruppe um 3 C-Atome vom basischen Zentrum getrennt. Im Reserpin selbst beträgt dieser Abstand aber 4 C-Atome.

XXXVII als das höhere Homologe von XXXVI ist somit dem natürlichen Alkaloid konstitutionell ähnlicher.

Bei der Darstellung der homologen Verbindung wurde zuerst aus Nikotinsäure-äthylester durch Kondensation mit Essigester nach einer Vorschrift von H. G. KOLLOFF u. J. H. HUNTER (Lit. 50) das 3-Acetyl-pyridin bereitet. Die WILGERODT-Reaktion mit Schwefel und Morpholin ergab in 75proz. Ausbeute das Pyridyl-thioacet-morpholid, durch dessen Verseifung man die Pyridyl-3-essigsäure erhielt. Nach der Veresterung mit alkoholischer Salzsäure wurde der erhaltene Pyridin-3-essigsäure-äthylester im Hochdruckautoklaven mit Raney-Nickel als Katalysator bei 160° und 200 atü Wasserstoffdruck hydriert. Die Reduktion zum 3-(β -Hydroxyäthyl)-piperidin erfolgte wie bei der homologen Verbindung mit LiAlH_4 .



Die wie oben durchgeführte Angliederung des Tryptophylrestes an die sekundäre Aminogruppe gab ein kristallisiertes Carbinol, das anschliessend der 3,4,5-Trimethoxy-benzoylierung zu XXXVII unterworfen wurde.

VII. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung

Die pharmakologische Prüfung auf Toxizität und sympathikolytische Wirksamkeit wurde von den Farbwerken Hoechst durchgeführt. Diese Prüfung umfasste mehrere Tests:

- A) Toxizität an der Maus: Gemessen wird die dos. let. min. in mg/kg Versuchstier bei intravenöser Applikation.
- B) Samenblasentest: Die präparierte Samenblase des Meerschweinchens erfährt durch eine Standardkonzentration an Adrenalin eine Kontraktion. Gemessen wird nun die Menge des Sympathikolytikums, die diese Adrenalin Kontraktion auf 50% des Ausgangswertes zurückgehen lässt. In der speziellen Versuchsanordnung lösen 5 γ Ergotamin unter Standardbedingungen diesen Effekt aus. In den unten wiedergegebenen Tabellen findet sich als Masszahl für die Sympathikolyse die Prozentzahl der Ergotaminwirkung angegeben, bezogen auf gleiche Gewichtsmengen.

Beispiel: 50 γ 17-Methylamino-yohimban-chlorhydrat reduzieren die Adrenalin Kontraktion auf 50% im Vergleich zu 5 γ Ergotamin; also 10% Ergotaminwirkung.

- C) Prüfung auf sympathikolytische und sedative Wirkung am Blutdruck des Hundes oder der Katze: Der Blutdruck des Versuchstieres wird zunächst durch eine Standardgabe an Adrenalin erhöht. Die nachträgliche Injektion des Sympathikolytikums führt nun zu einer Abschwächung der Adrenalinwirkung.

Diese Versuchsmethodik liefert zahlenmässig nicht exakt auswertbare Ergebnisse.

In der folgenden Tabelle sind unter C die Wirkungen dieses Testes qualitativ beschrieben. Es bedeutet: H = Hund, K = Katze, ab = Abschwächung der Adrenalinwirkung, gab = geringe Abschwächung, keine = keine Abschwächung des durch Adrenalin überhöhten Blutdrucks, auf = vollständige Aufhebung der Adrenalinwirkung, in = Umkehr der Adrenalinwirkung.

Tabelle 1

Sympathikolytische Wirkung synthetischer Modellkörper

Nr.	Formel	A	B	C
1	XIX	80	1/10	K gab
2	Ve	800	1/60	K gab
3	VI c	30	1/25	K gab
4	V f	120	1/125	K gab
5	VI d	25	1/3	K gab
6	IV a	50	1/100	K gab
7	IV b	70	1/50	K ab
8	IX	140	1/2	H ab
9	XX	50	1/40	K gab
10	VI g	30	1/7-1/12	H keine
11	XXIX	<u>30</u>	1/1	H+K ab
12	XXVI	45	1/1	K ab
13	XXVII	80	1/1	K gab
14	XVIII	<u>60</u>	1/2	K ab
15	XVI	<u>60</u>	1/2	K in

Die unter A unterstrichenen Zahlen sind nicht die dos. let. min., sondern die applizierbaren Mengen. Die Toxizität konnte wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz nicht bestimmt werden.

Soweit herstellbar, wurden die Präparate als Chlorhydrate geprüft. Wo zu geringe Löslichkeit die Bereitung 1proz. wässriger Lösungen verhinderte, bediente man sich des 1,2-Propylenglykols als Lösungsmittel.

1: 17-Methylamino-yohimban-chlorhydrat

- 2: N-[β -(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-chinolin
- 3: N-[β -(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-isochinolin
- 4: N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-chinolin
- 5: N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-(Py)-tetrahydro-isochinolin
- 6: N-[β -(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-piperidin-hydrochlorid
- 7: N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-piperidin-hydrochlorid
- 8: Yohimbon-semicarbazon (Hydrat)
- 9: 17-(β -Oxy-äthylamino)-yohimban-chlorhydrat
- 10: N-[β -(2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3)-äthyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

- 11: 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban-chlorhydrat
- 12: 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban-chlorhydrat
- 13: 17-Methoxy-18-(3',4',5'-trimethoxybenzoyloxy)-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban-chlorhydrat
- 14: Trimethoxybenzoesäureester des Yohimbols-chlorhydrat
- 15: Bis-trimethoxybenzoesäureester des Yohimbylalkohols

Experimenteller Teil

II. Synthese von Abkömmlingen der Methoxy-Tryptamine

1. Indolessigsäure

a) Bernsteinsäure-halbaldehyd-phenylhydrazon:

Eine Nacharbeitung der Vorschrift von S. W. FOX u. M. W. BULLOCK (Lit. 21) nahm folgenden Verlauf: Zu 29.4 g (0.2 Mol) Glutaminsäure in 400 ml 0.5 n Natriumhydroxyd-Lösung wurde auf einmal 200 ml frisch bereitete molare Natriumhypochlorit-Lösung (Lit. 51) gegeben. Die alkalische Lösung wurde gerührt, bis man einen negativen Jodstärkepapier-Test erhielt. Die Lösung war schwach gelb gefärbt. Beim Ansäuern durch Zugabe von 70 ml 3n HCl entwichen grosse Mengen CO₂, wobei die Temperatur im Wasserbad auf 50° gehalten wurde. Nach 50 Minuten wurde eine Lösung von 22.0 g (0.2 Mol) Phenylhydrazin in 50 ml 25proz. Eisessig zugegeben und das Reaktionsprodukt 20 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Ansäuern mit HCl und nach Abkühlen wurde mit Äther extrahiert und die vereinigten Auszüge mit 300 ml normaler Natronlauge durchgeschüttelt. Die basische Lösung wurde mit 10proz. HCl angesäuert und erneut mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers blieben 17 g eines rotbraunen Öles zurück. Extraktion des Rohproduktes (44% d.Th.) mit heissem Benzol ergab als Rückstand 0.9 g des α -Keto-glutarsäure-phenylhydrazons, das aus Alkohol in gelbbraunen Platten mit einem Schmelzpunkt von 148 bis 150°C (Lit.: Schmp. 152°C) kam. Das in Benzol gelöste Phenylhydrazon wurde vom Lösungsmittel befreit und als Rohprodukt weiterverarbeitet.

b) Indolessigsäure (Lit. 21):

16.0 g (83 mMol) rohes Phenylhydrazon des Bernsteinsäure-halbaldehyds und eine Lösung von 20 ml konz. Schwefelsäure in 180 ml abs. Alkohol wurden 5 Stunden unter Stickstoff am Rückflusskühler gekocht. Die gekühlte Lösung wurde in 1 Liter Wasser geschüttet, das abgeschiedene Öl mit 3mal 200 ml Äther extrahiert. Die kombinierten Auszüge wurden entsäuert und getrocknet. Destillation des Äthers und Alkohols hinterliess ein rotbraunes Öl. Reinigung durch HV-Destillation:

a) 170-185°/HV	6.5 g gelbliches Öl
b) 185-220°/HV	0.4 g viskoses Öl

Fraktion b ergab bei der anschliessenden alkalischen Verseifung die Indol-2-carbonsäure-3-essigsäure mit einem Schmelzpunkt von 230-231° (Lit.: Schmp. 231 bis 233° (Lit. 21)). Das rohe Hydrazon enthielt somit noch bescheidene Mengen α -Keto-glutarsäure-Abkömmlinge.

Fraktion a wurde durch Rückflusskochen mit 50 ml 10proz. methanolischer KOH eine Stunde verseift. Dann wurde die Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt und der Alkohol abdestilliert. Nach Extraktion der alkalischen Lösung mit Äther wurde die wässrige Lösung mit 10proz. HCl angesäuert. Der lichtbraune Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 1.6 g Indolessigsäure; Schmp. 163-164° (Lit. : Schmp. 164-165°). Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle.

2. 5-Methoxy-indol-2-carbonsäure-3-essigsäure

a) Bernsteinsäure-halbaldehyd-p-methoxy-phenylhydrazon:

In Anlehnung an obige Vorschrift wurden 29.4 g (0.2 Mol) Glutaminsäure mit Natriumhypochlorit wie oben zum Bernsteinsäure-halbaldehyd abgebaut und anschliessend mit 27.6 g (0.2 Mol) p-Methoxy-phenylhydrazin (Lit. 28) in 50 ml 25proz. Eisessig versetzt. Ein sich zunächst abscheidender Niederschlag löste sich beim anschliessenden Erwärmen wieder auf. Kurz darauf begann sich ein dunkelrotes Öl abzuscheiden. Nach 20 Minuten Erhitzen auf dem Dampfbade wurde mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Natronlauge durchgeschüttelt und die Lauge dann mit 10proz. HCl angesäuert. Es schied sich ein rotes Öl am Boden ab, das wieder in Äther aufgenommen wurde. Nach Abdampfen des Äthers blieb eine dunkelbraune, halbfeste Masse zurück, die nicht kristallisierte. Ausbeute: 15.0 g.

Dieses rohe Phenylhydrazon wurde wie oben mit alkoholischer Schwefelsäure umgesetzt und aufgearbeitet. Bei 180-210° im HV ging ein gelbes Öl über, das beim Reiben erstarrte. Ausbeute: 7.2 g; Rohschmp. 65-70°. Aus Methanol umkristallisiert erhielt man farblose Nadeln in Büscheln, die bei 95° schmolzen.

Verseifung des entstandenen Esters (1.34 g) mit 20 ml 10proz. methanolischer KOH ergab nach der üblichen Aufarbeitung 0.7 g eines braungelben Niederschlages; Rohschmp. 235-240°C. Nach Umkristallisieren der entstandenen 5-Methoxyindol-2-carbonsäure-3-essigsäure erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 254-256° (257-265°C, Lit. 52).

3. 5-Methoxy-indol (Lit. 16)

a) 5-Methoxy-indol-2-carbonsäureäthylester:

In Anlehnung an eine Arbeit von W. R. BOEHME (Lit. 25) wurden 63.0 g (0.583 Mol) p-Anisidin in kochendem Alkohol gelöst und durch schnelle Zugabe von 233 ml konz. HCl und 360 ml Wasser, sowie 1 kg Eis als Chlorhydrat in feinverteilter Form gefällt. Unter starkem Umrühren wurde eine Lösung von 47.7 g (0.68 Mol) Natriumnitrit in 110 ml Wasser unter die Oberfläche der cremefarbenen

Suspension getropft. Das Rühren wurde bis zur vollständigen Klärung fortgesetzt (20 Minuten). 92.0 g (0.64 Mol) Methyl-acetessigester (Lit. 53) wurden in 700 ml Wasser und 100 g KOH gelöst und mit 1 kg Eis vereinigt. Zu dieser Mischung wurde die Diazoniumlösung auf einmal unter Rühren zugegeben. Das sich abscheidende rote Öl wurde mit Benzol extrahiert. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel auf dem Dampfbade i.V. abgezogen. Das entstandene rohe p-Methoxy-phenylhydrazon der Brenztraubensäure wurde in kleinen Portionen nach verschiedenen Methoden mit unterschiedlichem Erfolg cyclisiert.

Die folgende Methode war die ertragreichste: Das rohe Phenylhydrazon aus 30 g p-Anisidin wurde in 110 ml Eisessig aufgenommen und 30 Minuten trockenes HCl-Gas eingeleitet. Die Lösung wurde sofort grün. Beim Aufarbeiten wurde von geringem Niederschlag abfiltriert und nach Eingiessen in Wasser mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Nach Isolierung über die Ätherphase wurde im Hochvakuum destilliert.

Bei 210-220° ging ein schwach gelbliches Öl über, das kristallin erstarrte; ein starker dunkler Rückstand blieb im Kolben. Das Destillat zeigte nach Abpressen einen Schmelzpunkt von 154° (156°C, Lit. 16). Die Ausbeute betrug 4.2 g (8% d.Th.).

Nach Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man den 5-Methoxy-indol-2-carbonsäureäthylester in farblosen Nadeln. Die Ausbeuten liegen weit unter den Literaturangaben von W. R. BOEHME für das analoge 5-Benzoyloxy-Derivat.

b) 5-Methoxy-indol-2-carbonsäure:

3.0 g des obigen Äthylesters wurden in 100 ml heissem Alkohol mit 1.5 g KOH in 14 ml Wasser eine Stunde unter Rückfluss gekocht und mit HCl angesäuert, worauf ein Niederschlag ausfiel. Ausbeute: 2.15 g gelbliche Prismen aus Alkohol (86% d.Th.) Schmp. 196-197°C, Lit. 16).

c) 5-Methoxy-indol (Lit. 16):

1.0 g obiger Carbonsäure wurde im Mikrokölbchen auf 210-220° erhitzt. Die anschliessende Destillation gab ein gelbliches Öl, das bald erstarrte. Sdp. 170 bis 175°/12 Torr. Schmelzpunkt der aus Petroläther umkristallisierten Substanz: 54°C (55°, Lit. 16). Farblose Nadeln, die beim Aufbewahren nachdunkeln. Ausbeute: 420 mg (52% d.Th.). Pikrat: Rote Nadeln aus Alkohol; Schmp. 144°C.

4. 5-Benzyl-oxy-indol-2-carbonsäureäthylester

a) Benzyl-oxy-anilin:

Die Vorschrift von W. R. BOEHME (Lit. 25) konnte nachgearbeitet werden.

b) 5-Benzyl-oxy-indol-2-carbonsäureäthylester (Lit. 25):

Aus 11.6 g (0.058 Mol) Benzyl-oxy-anilin wurde durch Diazotieren und anschließendes Kuppeln mit Methyl-acetessigester das p-Benzyl-oxy-phenylhydrazon der Brenztraubensäure hergestellt. Das isolierte rote Öl wurde dann nach verschiedenen Methoden cyclisiert. Im Gegensatz zur Originalvorschrift wurden nur minimale Ausbeuten erreicht.

1. Versuch: Das rote Öl wurde in 45 ml abs. Alkohol gelöst und unter Eiskühlung mit einem raschen Strom von trockenem Chlorwasserstoff 15 Minuten behandelt. Die Lösung färbte sich erst blau, dann grün. Auch nach 12 Stunden im Eisschrank fand noch keine Kristallabscheidung statt.

2. Versuch: In Analogie zum 1. Versuch wurde nur an Stelle des Alkohols Eisessig verwendet. Keine Kristallabscheidung.

3. Versuch: Die Benzolextrakte wurden scharf getrocknet mit Kaliumcarbonat, dann in abs. Alkohol wie oben cyclisiert. Abscheidung von 600 mg ockergelber Kristalle. Nach Umkristallisieren Schmelzpunkt 157°C.

4. Versuch: Gleiche Versuchsanordnung, Cyclisierung in Eisessig, Lösung vor Einleiten des Salzsäuregases 2 Minuten erhitzt.
Ausbeute: 1.2 g braune Kristalle, Schmp. 153-154°.

5. Versuch: Beim Einleiten in abs. Alkohol wurde der Kolben mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Im Eisschrank schied sich über Nacht ein Niederschlag ab.
Ausbeute: 1.2 g gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 155-156°.

6. Versuch: Einleiten von HCl wie üblich, noch nach 20 Minuten keine Abscheidung. Die Lösung wurde in eiskalte SodaaLösung eingegossen und mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers Rückstand im HV destilliert. Ausbeute: 1.5 g hellgelbes Öl, das bald erstarrte. Umkristallisiert aus CCl₄ ergab einen Schmelzpunkt von 154°.

Nach der Vorschrift von W. R. BOEHME (Lit. 25) sollten aus obigem Ansatz 11.0 g 5-Benzyl-oxy-indol-2-carbonsäureäthylester vom Schmelzpunkt 162-164° entstehen. Die Versuchsreihe wurde abgebrochen.

5. 2-Methyl-5-methoxy-tryptamin-Derivate

a) 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-essigsäureäthylester:

In Anlehnung an die Reaktionsbedingungen von S. W. FOX u. M. W. BULLOCK (Lit. 27) wurde eine Lösung von 28.8 g (0.248 Mol) Lävulinsäure und 59.8 g (0.248 Mol) p-Methoxy-phenylhydrazinsulfonat in 180 ml abs. Äthanol und 20 ml konz. Schwefelsäure 3.5 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Die Lösung färbte sich rasch dunkelbraun; nach dem Abkühlen wurde vom abgeschiedenen Ammoniumsulfat abfiltriert und mit abs. Äthanol gewaschen. Das Filtrat wurde in 1 Liter Eiswasser eingegossen, das dunkelbraune Öl in 3mal 250 ml Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit 150 ml halbkonzentrierter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers blieb als Rückstand ein dunkles Öl, das durch Destillation gereinigt wurde. Nach einem Vorlauf bei 60-65°/0.2 mm ging die Hauptfraktion bei 180-190°/0.2 mm als gelbes hochviskoses Öl über, das alsbald erstarrte. Ausbeute: 57.0 g (94% d.Th.). Aus Äther umkristallisiert, erhielt man farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 56-57°C.

b) 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-essigsäure:

4.94 g (0.02 Mol) Ester wurden mit 15 ml 10proz. methanolischer KOH 30 Minuten unter Rückfluss verseift. Dann wurde mit 20 ml Wasser verdünnt, das Methanol abdestilliert und die gekühlte Lösung mit Äther ausgezogen. Der Äther wurde verworfen; die wässrige Schicht wurde mit etwas Aktivkohle zum Sieden erhitzt und filtriert. Ansäuern der Lösung mit 10proz. HCl ergab einen kristallinen Niederschlag, der nach längerem Stehen abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Die Mutterlauge wurde aufgearbeitet. Ausbeute: 3.90 g (89% d.Th.). Rosa Nadeln vom Schmelzpunkt 161°C. Aus Aceton und Benzol wurde das Präparat zur Analyse umkristallisiert.

4.124 mg Substanz	10.037 mg CO ₂	2.128 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N (219.23)	Ber. C 65.74	H 5.98
	Gef. C 66.42	H 5.77

c) 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthanol:

Die Lösung von 24.7 g (0.1 Mol) 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-essigsäureäthylester in 300 ml abs. Äther wurde unter dauerndem Rühren zu einer Lösung von 3.1 g (0.082 Mol) LiAlH₄ in Äther so zugetropft, dass die Lösung in gelindem Sieden blieb. Alsdann wurde noch 15 Minuten weitergerührt und durch Zugabe einiger ml Wasser das überschüssige LiAlH₄ zersetzt. Das gelbliche, breiige Reaktionsgemisch wurde mit 25proz. Schwefelsäure behandelt.

Nach Abtrennen der Ätherschicht wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge mit Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, der ölige Rückstand durch HV-Destillation gereinigt; die Hauptfraktion geht bei 164-165°/0.001 mm über. Das schwach gelbliche Öl kristallisierte rasch und zeigte nach dem Umkristallisieren aus Benzol einen Schmelzpunkt von 100-101°. Ausbeute: 14.65 g (71% d.Th.) derbe, farblose Spiesse.

4.280 mg Substanz	11.056 mg CO ₂	2.855 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N (205.25)	Ber. C 70.21	H 7.37
	Gef. C 70.49	H 7.46

d) 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthylbromid:

4.1 g (0.02 Mol) obigen Alkohols wurden in 90 ml Chloroform (gereinigt durch dreimaliges Ausschütteln mit konz. Schwefelsäure) gelöst und unter Kühlung im Eis-Kochsalz-Gemisch tropfenweise mit einer Lösung von 2.0 g (0.007 Mol) PBr₃ in 10 ml Chloroform versetzt. Die sofort eintretende Trübung verschwindet im Laufe des 10stündigen Stehens im Eisschrank, wobei sich am Boden ein dunkles Harz absetzt. Nach Waschen mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abziehen des Chloroforms i.V. erhielt man ein Öl, das sehr hitzeempfindlich war und nicht destilliert werden konnte. Das Bromid wurde daher ungereinigt weiterverwendet. Ausbeute: 3.90 g (72% d.Th.) eines farblosen Öles, das allmählich gelb wurde. Eine Kristallisation war nicht zu erzielen.

e) N-[β-(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthyl)]-piperidinhydrochlorid:

Die Lösung von 3.5 g (0.013 Mol) 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthylbromid in 100 ml Chloroform — ohne Isolierung wie oben bereitet, mit Natriumcarbonat ausgezogen und getrocknet — wurde mit 4.3 g (0.05 Mol) wasserfreiem Piperidin 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Um die Bildung quartärer Salze zu verringern, wurde mit einem grossen Überschuss von Piperidin gearbeitet. Der entstandene HBr wurde durch Ausschütteln mit 2n Natronlauge entfernt. Dann wurde das Chloroform abdestilliert und der Rückstand i.V. von überschüssigem Piperidin befreit.

Bei der HV-Destillation ging ein orangerotes Öl über, das in abs. Alkohol aufgenommen und mit alkoholischer HCl versetzt wurde. Es kristallisierten 3.25 g (92% d.Th.) farbloser Prismen aus. Zur Analyse wurde dreimal aus abs. Alkohol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet. Schmp. 205°C.

4.335 mg Substanz	10.471 mg CO ₂	3.168 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N ₂ Cl (308.84)	Ber. C 66.18	H 8.16
	Gef. C 65.92	H 8.18

Durch Lösen der Base in Methanol und Versetzen mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung erhielt man schillernde gelbe Säulen, die aus Methanol umkristallisierbar sind. Schmp. 188-189°.

3.684 mg Substanz	7.484 mg CO ₂	1.750 mg H ₂ O
C ₂₃ H ₂₇ O ₈ N ₅ (501.49)	Ber. C 55.08	H 5.43
	Gef. C 55.44	H 5.32

f) N-[β-(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthyl)]-(Py)-tetrahydro-chinolin:

Aus 5.0 g 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthanol wurde wie oben das entsprechende Bromid mit PBr₃ hergestellt. Die Chloroform-Lösung wurde mit 9.3 g (0.07 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin 5 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei sich die Lösung allmählich dunkler färbte. Nach zweimaligem Ausschütteln mit 2n Natronlauge wurde das Chloroform abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum von überschüssigem Tetrahydrochinolin befreit. Der Rückstand, ein zähes dunkles Öl, wurde sofort in abs. Alkohol aufgenommen. Beim Erkalten kristallisierten lange farblose Nadeln aus. Ausbeute: 4.35 g (73% d.Th.) Schmp. 130°. Zur Analyse wurde mehrmals aus abs. Alkohol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

4.201 mg Substanz	12.126 mg CO ₂	2.869 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₄ ON ₂ (320.42)	Ber. C 78.71	H 7.55
	Gef. C 78.77	H 7.64

Das tertiäre Amin ist recht schwach basisch; die mineralsauren Salze hydrolysieren sofort. Das Pikrat der Base kam aus ätherischer Lösung in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 164-165°.

g) N-[β-(2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthyl)]-(Py)-tetrahydro-isochinolin:

Analog zur Darstellung der Tetrahydro-chinolin-Verbindung wurden 5.0 g 2-Methyl-5-methoxy-indolyl-3-äthanol in Chloroform mit PBr₃ zum entsprechenden Bromid umgesetzt und mit 9.3 g (0.07 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ausschütteln mit 2n Natronlauge wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet, das Chloroform abgezogen und das überschüssige Tetrahydro-isochinolin i.V. abdestilliert. Der Rückstand erstarrte im Kolben und wurde mit heissem abs. Alkohol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisierten 3.82 g (65% d.Th.) gelbliche Sternchen aus, die nach Umlösen aus abs. Alkohol bei 154-155° schmolzen.

4.540 mg Substanz	13.088 mg CO ₂	3.026 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₄ O N ₂ (320.42)	Ber. C 78.72	H 7.55
	Gef. C 78.67	H 7.46

Das Amin ist in starker HCl löslich und fällt bei Wasserzugabe wieder aus; das Hydrochlorid konnte nicht kristallisiert werden. Als Lösungsmittel zur pharmakologischen Untersuchung wurde Propylenglykol verwendet.

Das Pikrat wurde aus ätherischer Lösung gefällt und zeigte einen Schmelzpunkt von 174-175°.

6. 2-Methyl-7-methoxy-tryptamin-Derivate

a) 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-essigsäureäthylester:

In Anlehnung an die bei S. W. FOX u. M. W. BULLOCK (Lit. 27) beschriebene Darstellung von 2-Methyl-indolyl-3-essigsäure wurde durch Rückflussskochen einer Lösung von 28.8 g (0.248 Mol) Lävulinsäure und 59.8 g (0.248 Mol) o-Methoxy-phenylhydrazinsulfonat (Lit. 29) in 190 ml abs. Alkohol und 10 ml konz. Schwefelsäure in 6 Stunden das entsprechende 7-Methoxy-Derivat erhalten. Das Reaktionsprodukt farbte sich beim Rückflussskochen sofort dunkel. Die Aufarbeitung erfolgte wie Seite 37. Die Hauptfraktion bestand aus einem zähen gelben Öl, das bei 174-179°/0.001 mm übergang. Ausbeute: 21.5 g (35% d.Th.). Das Öl erstarrte bald und wurde beim Umkristallisieren aus Äther in farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 79-80° erhalten. Nach der Destillation befanden sich grosse Mengen Zersetzungsprodukte im Kolben.

3.628 mg Substanz	9.067 mg CO ₂	2.305 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N (247.28)	Ber. C 67.96	H 6.93
	Gef. C 68.20	H 7.11

b) 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-essigsäure:

4.94 g (0.02 Mol) des obigen Esters wurden mit 20 ml 10proz. methanolischer KOH 30 Minuten unter Rückfluss verseift und wie Seite 37 aufgearbeitet. Ausbeute: 3.75 g (86% d.Th.). Aus Aceton und Benzol umkristallisiert erhielt man gelbliche Blättchen vom Schmelzpunkt 159°.

3.582 mg Substanz	8.683 mg CO ₂	1.792 mg H ₂ O
C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N (219.23)	Ber. C 65.74	H 5.98
	Gef. C 66.15	H 5.60

c) 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthanol:

Zu einer schnell gerührten Lösung von 3.1 g (0.082 Mol) LiAlH_4 in 100 ml abs. Äther wurde eine Lösung von 24.7 g (0.1 Mol) 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-essigsäureäthylester in 300 ml abs. Äther wie Seite 37 reduziert und aufgearbeitet. Der feste Rückstand nach Abziehen des Solvens wurde in heissem Benzol aufgenommen; man erhielt nach dem Abkühlen blassrosa Blättchen, die nach mehrmaligem Umkristallisieren einen Schmelzpunkt von 104° zeigten. Ausbeute: 17.6 g (85% d.Th.). Zur Analyse wurde bei 80° i.V. getrocknet.

4.003 mg Substanz	10.359 mg CO_2	2.545 mg H_2O
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (205.25)	Ber. C 70.21	H 7.37
	Gef. C 70.62	H 7.11

d) 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthylbromid:

4.1 g (0.02 Mol) obigen Äthanol wurden in 100 ml Chloroform gelöst und unter Kühlung wurde tropfenweise mit einer Lösung von 2.00 g (0.007 Mol) PBr_3 versetzt. Nach 10stündigem Stehen im Eisschrank wurde wie bei der 5-Methoxy-Verbindung aufgearbeitet. Man erhielt 3.75 g eines fast farblosen Öles (69% d.Th.), das nicht destilliert werden konnte, da es sehr hitzeempfindlich war und sofort verharzte.

e) N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthyl)]-piperidin:

4.5 g (0.017 Mol) 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthylbromid in 100 ml Chloroform wurden mit 6.0 g (0.07 Mol) Piperidin 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die anfänglich gelbe Lösung färbte sich dabei braun. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2n Natronlauge durchgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und vom Chloroform und überschüssigem Piperidin i.V. befreit. Der zurückbleibende zähe Brei erstarrte und wurde aus heissem Benzol umkristallisiert: 4.4 g (96% d.Th.) gelbliche Prismen vom Schmelzpunkt $128-129^\circ\text{C}$. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° i.V. getrocknet.

4.295 mg Substanz	11.810 mg CO_2	3.256 mg H_2O
$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ (272.38)	Ber. C 74.96	H 8.88
	Gef. C 75.04	H 8.48

Das Chlorhydrat wurde hergestellt, indem man die Base in abs. Alkohol löste und mit alkoholischer HCl versetzte. Es schied sich in gelblichen Blättchen ab und hatte einen Schmelzpunkt von $227-228^\circ\text{C}$.

Durch Lösen in Äther und Versetzen mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung wurde das Pikrat in Form von dunkelroten Nadelchen gefällt, die einen Schmelzpunkt von 168-169° hatten.

f) N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthyl)]-(Py)-tetrahydro-chinolin:

Aus 6.0 g 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthanol wurden nach der oben beschriebenen Weise das entsprechende Äthylbromid hergestellt. Es wurde mit 11.0 g (0.08 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin versetzt und 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei sich die Chloroform-Lösung immer dunkler färbte. Nach zweimaligem Ausschütteln mit 2n Natronlauge wurde das Chloroform abgezogen, der Rückstand i.V. von überschüssigem Tetrahydro-chinolin befreit. Der Rest erstarrte und wurde sofort mit heissem Methanol aufgenommen, woraus sich nach dem Erkalten das tertiäre Amin kristallin abschied. Ausbeute: 5.8 g (88% d.Th.) gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 100-101°. Das tertiäre Amin ist recht schwach basisch; es konnte kein kristallines Chlorhydrat erhalten werden. Zur Analyse wurde ein mehrmals aus Methanol umkristallisiertes Produkt gegeben, das bei 70° i.V. getrocknet wurde.

3.751 mg Substanz	10.751 mg CO ₂	2.520 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₄ ON ₂ (320.42)	Ber. C 78.71	H 7.55
	Gef. C 78.22	H 7.52

Das Pikrat schied sich in ätherischer Lösung in schokoladefarbigen Rhomben ab und zeigte einen Schmelzpunkt von 141-142°C.

g) N-[β -(2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthyl)]-(Py)-tetrahydro-isochinolin:

Durch Umsetzung von 3.1 g PBr₃ mit 6.0 g 2-Methyl-7-methoxy-indolyl-3-äthanol wurde in 70proz. Ausbeute analog zu der 5-Methoxy-Verbindung das entsprechende Äthylbromid erhalten. 5.5 g (0.020 Mol) Bromid wurden in 100 ml Chloroform mit 11.0 g (0.08 Mol) 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt; man erhielt nach der üblichen Aufarbeitung wie bei der obigen 5-Methoxy-Verbindung einen erstarrten Rückstand, der in heissem Methanol aufgenommen wurde. Ausbeute: 4.52 g (69% d.Th.) farblose Nadeln aus Methanol, die einen Schmelzpunkt von 123-124° zeigten. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° i.V. getrocknet.

3.581 mg Substanz	10.293 mg CO ₂	2.485 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₂₄ ON ₂ (320.42)	Ber. C 78.71	H 7.55
	Gef. C 78.44	H 7.76

Das tertiäre Amin ist sehr schwach basisch; kein kristallines Chlorhydrat. Das Pikrat schied sich aus der ätherischen Lösung in ziegelroten Prismen vom Schmelzpunkt 164-165° ab.

7. 2-Methyl-6-methoxy-tryptamin-Derivate

a) m-Methoxy-phenylhydrazon der Lävulinsäure:

1.16 g (0.01 Mol) reine Lävulinsäure wurden in 10 ml abs. Alkohol aufgenommen und mit 1.38 g (0.01 Mol) m-Methoxy-phenylhydrazin (Lit. 30) unter Zusatz von 1 ccm Eisessig erhitzt. Nach Zugabe von 10 ccm Wasser schieden sich beim Erkalten nadelförmige, farblose Kristalle in fast quantitativer Ausbeute ab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol erreichte man einen Schmelzpunkt von 131-132°. Die Substanz färbte sich an der Luft allmählich rosa bis rot.

3.409 mg Substanz	7.626 mg CO ₂	2.127 mg H ₂ O
3.387 mg Substanz	0.362 ml N ₂	bei 20°/723 mm
C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ (236.26)	Ber. C 60.92	H 6.82 N 11.84
	Gef. C 61.04	H 6.98 N 11.85

b) m-Methoxy-phenylhydrazon des Lävulinsäureäthylesters:

1.44 g (0.01 Mol) Lävulinsäureäthylester wurden in 5 ml^o Wasser gelöst und mit 1.38 g (0.01 Mol) m-Methoxy-phenylhydrazin versetzt. Einige Tropfen Eisessig wurden zugesetzt. Nach Umrühren schied sich allmählich ein gelbliches Öl ab, das nach einigen Minuten erstarrte. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser wurde aus abs. Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Schmp. 100-101°C. Farblose Nadeln, die an der Luft nachdunkeln.

c) 2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3-essigsäureäthylester:

Die erfolgreiche Anwendung von Polyphosphorsäure als Kondensationsmittel nach H. R. SNYDER (Lit. 54) führten dazu, dass die Polyphosphorsäure auch bei der Fischer-Indol-Synthese angewendet wurde (Lit. 19).

In einem Weithalskolben, versehen mit Rührer und Thermometer, wurden 14.4 g (0.1 Mol) Lävulinsäureäthylester und 13.8 g (0.1 Mol) m-Methoxy-phenylhydrazin mit 35 g Polyphosphorsäure unter kräftigem Rühren vorsichtig bis ungefähr 70° erwärmt, worauf ein plötzlicher Anstieg der Temperatur den Reaktionsbeginn anzeigte. Trotz Aussenkühlung mit Eiswasser stieg nun die Temperatur bis 135°, wobei sich bei unzureichender Kühlung die Substanz zersetzt.

Der entstandene Brei wurde mit 250 ml Eiswasser versetzt und mit festem Natriumcarbonat vorsichtig alkalisch gemacht. Die gelbbraune Lösung wurde mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Kaliumcarbonat und Abziehen des Äthers erhielt man ein Öl, das im HV destilliert wurde.

Ausbeute: 21.5 g schwach gelbliches, sehr viskoses Öl; Sdp. 151-152°/0.001 Torr (88% d.Th.). Das Öl wurde in der Kälte trüb, konnte aber auch nach langem Stehen im Eisschrank nicht kristallin erhalten werden.

Das aus ätherischer Lösung erhaltene Pikrat bildete lange, schokoladefarbige Nadeln, die durch mehrmaliges Umkristallisieren aus abs. Alkohol gereinigt wurden. Schmp. 129-130°C.

3.425 mg Substanz	6.365 mg CO ₂	1.258 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N · C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	Ber. C 50.42	H 4.23
(476.39)	Gef. C 50.71	H 4.21

d) 2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3-äthanol:

24.7 g (0.01 Mol) des obigen Esters wurden in 150 ml abs. Äther mit 3.0 g (0.08 Mol) LiAlH₄ in 100 ml abs. Äther wie Seite 37 reduziert und aufgearbeitet. Im Hochvakuum ging das Carbinol bei 155-157°/0.001 Torr über. Aus Benzol 16.5 g blassrosa gefärbte Blättchen vom Schmelzpunkt 120-121° (80% d.Th.). Zur Analyse wurde viermal aus Benzol umkristallisiert und bei 100°C i.V. getrocknet.

3.429 mg Substanz	8.778 mg CO ₂	2.190 mg H ₂ O
3.825 mg Substanz	0.245 ml N ₂	25°C/721 mm
C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N (205.25)	Ber. C 70.21	H 7.37 N 6.83
	Gef. C 69.86	H 7.15 N 6.96

e) 2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3-äthylbromid:

In Anlehnung an eine Arbeit von T. HOSHINO u. K. SHIMODAIRA (Lit. 31) wurden 3.0 g (0.0146 Mol) obigen Alkohols in 100 ml gereinigtem Chloroform mit 0.5 ml (0.0194 Mol) PBr₃ in 10 ml Chloroform tropfenweise unter guter Kühlung versetzt. Die Lösung wurde 12 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein schwach gelbliches Öl, das in der Wärme immer dunkler wurde und sich nicht destillieren liess. Ausbeute: 2.9 g (78% d.Th.). Das Bromid wurde zur Weiterverarbeitung gleich in der anfallenden Chloroform-Lösung verwendet.

f) N-[β -(2-Methyl-6-methoxy-indolyl-3-äthyl) - (Py) -tetrahydro-isochinolin:

Wie im vorhergehenden Versuch wurden 2.5 g des obigen Alkohols mit PBr_3 zum entsprechenden Bromid umgesetzt und die Chloroform-Lösung, die theoretisch 2.5 g Bromid enthält, wurde mit 5,5 ml 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin 6 Stunden unter Rückfluss gekocht, wobei die Lösung zunehmend dunkler wurde. Anschliessend wurde die Lösung mit 2n Natronlauge durchgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat getrocknet, das Chloroform abgezogen und das überschüssige Tetrahydro-isochinolin i.V. abgezogen. Der Rückstand wurde in der Hitze in 96proz. Alkohol aufgenommen und im Eisschrank der Kristallisation überlassen: 2.09 g (70 % d.Th.) schwach grünliche Nadeln in Büscheln vom Schmelzpunkt 158°C .

3.727 mg Substanz	10.720 mg CO_2	2.472 mg H_2O
4.029 mg Substanz	0.321 ml N_2	$25^\circ/715\text{ mm}$
$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ (320.42)	Ber. C 78.71	H 7.55 N 8.74
	Gef. C 78.50	H 7.42 N 8.59

III. Vom Yohimbin abgeleitete Modellkörper

Yohimboasäure (I; R = H)

Aus Yohimbin-chlorhydrat wurde durch Kochen mit 10proz. Kalilauge nach K. WARNAT (Lit. 55) in 90proz. Ausbeute Yohimboasäure vom Schmelzpunkt 258°C gewonnen (Lit. : Schmp. 259°C).

Yohimbylalkohol (XIII)

8.0 g (22.6 mMol) gut getrocknetes Yohimbin wurden in Anlehnung an eine Arbeit von P. KARRER (Lit. 33) in 60 ml abs. wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Lösung von 2.0 g LiAlH_4 in Tetrahydrofuran zusetztropft. Nach 3 Stunden Rückflusskochen wurde vorsichtig mit 10 ml Wasser versetzt; es schied sich ein dicker Niederschlag ab. Dann wurde noch eine Stunde unter Rückfluss gekocht, nach dem Erkalten abgesaugt und noch zweimal mit Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden i.V. bis zur Trockne eingengt, worauf der gelbe, honigartige Rückstand bald erstarrte. Gab man zu diesem Niederschlag Aceton, so löste sich sofort alles auf, doch nach einigen Minuten kristallisierte ein dicker farbloser Niederschlag aus, der in Aceton nur sehr schwer löslich war. Die Substanz wurde daher mit Aceton aus der Hülse extrahiert. Ausbeute: 6.67 g (90 % d.Th.). Der Rohschmelzpunkt betrug $139-140^\circ$. Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Aceton und Methanol umkristallisiert und dann bei 100° i.V. getrocknet. Es wurde ein Schmelzpunkt von 143° erreicht.

(Lit.: Schmp. 202°). Wie die Analyse zeigte, enthält die Substanz 1 Mol Kristall-Aceton.

4.310 mg Substanz	11.295 mg CO ₂	3.169 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂ ·CH ₃ ·CO·CH ₃	Ber. C 71.84	H 8.39
(384.50)	Gef. C 71.52	H 8.23

Yohimbylalkohol-mono-p-tosylat (XIV)

5.0 g Yohimbylalkohol-monoalkoholat wurden nach R. C. ELDERFIELD (Lit. 72) in 50 ml trockenem Pyridin gelöst; zu dieser Lösung wurden 5.3 g destilliertes p-Toluolsulfochlorid in 13 ml trockenem Pyridin bei 0° zugetropft. Nach 4 Stunden Rühren wurden je 25 ml Chloroform und abs. Alkohol zugegeben und das gesamte Lösungsmittel i.V. entfernt. Der Rückstand wurde in abs. Alkohol aufgenommen und die rote Lösung mit 5proz. Natronlauge alkalisch gemacht. Mit viel Wasser schied sich ein farbloser Niederschlag aus, der aus abs. Alkohol umkristallisiert wurde. Ausbeute: 5.6 g (87% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 133°.

16-Methyl-yohimbol (XV)

P. KARRER (Lit. 33) erhielt bei der Reduktion von 7.5 g trockenem Yohimbylalkohol-monotosylat, das in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst war, mit 4.0 g LiAlH₄ in 150 ml Tetrahydrofuran das 16-Methyl-yohimbol. Die Nacharbeitung gab 74% d.Th. an tetraedrischen Kristallen, die nach Umlösen aus Aceton unter Zusatz von Tierkohle bei 230-232° schmolzen. Mit alkoholischer HCl wurde das gegen 310° schmelzende Chlorhydrat erhalten.

Yohimbon (VII)

Die Vorschrift von B. WITKOP (Lit. 6) wurde nach zahlreichen Versuchen in den Mengenangaben weitgehend verändert und folgende Herstellung als ergiebigste ermittelt:

10.0 g trockene Yohimboasäure wurden mit 245 ml wasserfreiem Xylol, 85 ml Cyclohexanon und 10.0 g Al-isopropylat 20 Stunden am Rückflusskühler unter Stickstoff gekocht. Das Lösungsmittel wurde i.V. weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit 250 ml 2n Schwefelsäure auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde die wässrige Schicht von der übrigen organischen Phase getrennt und mit Äther ausgeschüttelt. Mit einem Überschuss 40proz. KOH wurde die Base ausgefällt. Anschliessend wurde noch 2mal mit Schwefelsäure ausgezogen und wieder

mit Lauge gefällt. Die Ausbeute an rohem Yohimbon betrug 8.7 g (97% d.Th.). Durch Hülsextraktion mit Methanol wurde die Substanz gereinigt. Schmp. 307°. Die hier angegebene Ausbeute wurde nur einmal erreicht. Meist liegt sie bei 40-60% d.Th. oder sank bei einzelnen Versuchen aus unbekannten Ursachen sogar unter diesen Wert ab.

Yohimbon-oxim (VIII) (Lit. 10)

1.0 g (3.4 mMol) Yohimbon wurden in 100 ml abs. Alkohol mit einem Gemisch aus 2.0 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 2.5 g wasserfreiem Natriumacetat 6 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die gelbe Lösung wurde in 400 ml Wasser eingegossen, filtriert, durch Abdestillieren von Alkohol befreit und mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht. Der farblose dicke Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet: 950 mg farblose Substanz (90% d.Th.) mit Rohschmelzpunkt 164-168°. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 865 mg farblose, säulenförmige Prismen vom Schmelzpunkt 168-170°.

Zur Analyse wurde viermal aus Methanol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

4.198 mg Substanz	10.829 mg CO ₂	3.070 mg H ₂ O
C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O·CH ₃ OH	Ber. C 70.35	H 7.97
(341.44)	Gef. C 70.41	H 8.18

Yohimbon-semicarbazon (IX)

1.0 g (3.4 mMol) Yohimbon wurden in 100 ml abs. Alkohol suspendiert und mit 5.0 g (22.5 mMol) Semicarbazid-chlorhydrat und 2.5 g (30.5 mMol) wasserfreiem Natriumacetat 10 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach halber Kochzeit wurde nochmals 1.0 g Semicarbazid-chlorhydrat zugegeben. Nach Erkalten goss ich das Reaktionsprodukt in 500 ml Wasser ein; die schwach getrübe Lösung wurde filtriert und mit verdünntem Ammoniak alkalisch gemacht. Der ausfallende flockige Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und ergab als Rohausbeute 1.13 g (92% d.Th.) vom Rohschmelzpunkt 210-215°. Nach zweimaligem Um-lösen aus Methanol erhielt ich 855 mg (72% d.Th.) vom Schmelzpunkt 223 bis 225°. Die Substanz ist in Propylenglykol löslich; ein kristallisiertes Chlorhydrat konnte jedoch nicht erhalten werden. Zur Analyse gelangte ein bei 100° i.V. getrocknetes Präparat.

4.149 mg Substanz	9.914 mg CO ₂	2.730 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O·H ₂ O	Ber. C 65.02	H 7.36
(369.46)	Gef. C 65.21	H 7.37

Yohimbon-phenyl-semicarbazon (X)

1.0 g (3,4 mMol) Yohimbon wurden in 50 ml abs. Alkohol mit 2.0 g (13.2 mMol) Phenyl-semicarbazid sowie 3 Tropfen Eisessig erwärmt. Nach 10 Minuten Erhitzen auf dem Wasserbad wurde die schwach gelbe Lösung in 400 ml Wasser eingegossen und mit konz. Ammoniak alkalisch gemacht, worauf ein dicker, flockiger Niederschlag ausfiel. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen betrug die Rohausbeute 1.25 g (87% d.Th.) mit Rohschmelzpunkt 165-170°. Umlösen aus Methanol führte zu 835 mg Substanz vom Schmelzpunkt 175-176°. (70% d.Th.).

Zur Analyse gelangte ein Präparat, das einmal aus Methanol und zweimal aus Essigester umkristallisiert worden war: Farblose, sternchenförmige Nadeln vom Schmp. 176-177°. Getrocknet wurde bei 100° i.V.

3.972 mg Substanz	10.643 mg CO ₂	2.495 mg H ₂ O
C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O (427.53)	Ber. C 73.04	H 6.84
	Gef. C 73.12	H 7.03

Yohimbon-p-nitro-phenylhydrazon (XI)

400 mg (1.36 mMol) Yohimbon wurden in der Hitze in 30 ml abs. Alkohol gelöst und mit 600 mg (3.92 mMol) p-Nitro-phenylhydrazin und etwas Salzsäure versetzt. Die klare dunkelrote Lösung trübte sich nach einigen Minuten, worauf ein kristalliner Niederschlag ausfiel. Es wurde noch einige Minuten weiter erhitzt, dann abfiltriert und getrocknet: 610 mg mit Rohschmelzpunkt 240-250°. Nach Umkristallisieren aus Methanol Schmelzpunkt 245°. Ausbeute: 570 mg (89% d.Th.) gelbbraune Nadeln des Yohimbon-p-nitrophenylhydrazon-chlorhydrats.

Die freie Base wurde mit Ammoniak-Chloroform bereitet: Aus Methanol tiefgelbe Prismen vom Schmp. 167-170°. Die Analyse des Chlorhydrats ergab folgende Werte:

4.194 mg Substanz	9.475 mg CO ₂	2.386 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ ·HCl·H ₂ O	Ber. C 62.04	H 6.04
(483.99)	Gef. C 61.65	H 6.36

Yohimbon-2,4-dinitro-phenylhydrazon (XII)

300 mg (1.0 mMol) Yohimbon wurden in 25 ml abs. Alkohol mit einer frisch bereiteten Lösung von 0.8 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 4 ml konz. Salzsäure, 8 ml Wasser und 20 ml Alkohol versetzt. Sofort entstand ein Nieder-

schlag des gelben Hydrazons, der abfiltriert und getrocknet wurde: 485 mg gelborangefarbene Substanz. Aus Methanol umkristallisiert erhielt man 410 mg (81% d.Th.) orangefarbene Nadeln, die bei 270° unter Schwarzfärbung schwinden. Das Chlorhydrat wurde analysiert:

4.122 mg Substanz	8.899 mg CO ₂	1.930 mg H ₂ O
C ₂₅ H ₂₇ O ₄ N ₆ Cl (510.97)	Ber. C 58.76	H 5.33
	Gef. C 58.85	H 5.24

B. WITKOP (Lit. 6) gibt für diese Verbindung eine falsche Summenformel an. Auch Darstellung und Eigenschaften weichen von meinen Angaben ab.

Yohimbol (XVII)

Nach B. WITKOP (Lit. 6) wurde Yohimbol bislang durch Meerwein-Ponndorf-Reduktion aus Yohimbon mit Isopropylalkohol u. Al-isopropylat erhalten.

2.96 g (10 mMol) Yohimbon wurden in 100 ml dest. abs. Alkohol suspendiert, mit 50 mg Platinosyd versetzt und unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur katalytisch hydriert. Innerhalb von 2 Stunden wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung kristallisierten nach kurzer Zeit gelbliche glänzende Prismen vom Rohschmelzpunkt 246-247° aus. Unter Aufarbeitung der Mutterlauge betrug die Ausbeute: 2.70 g (94% d.Th.). Der Mischschmelzpunkt mit einem Präparat von E. MERGENTHALER (Lit. 10) ergab keine Depression. Analysiert wurde ein viermal aus Methanol umkristallisiertes Produkt vom Schmelzpunkt 252°.

4.077 mg Substanz	11.463 mg CO ₂	2.874 mg H ₂ O
3.185 mg Substanz	23°/715 mm	0.262 ml N ₂
C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O (296.40)	Ber. C 76.99	H 8.16 N 9.45
	Gef. C 76.73	H 7.89 N 8.93

O-3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-yohimbylalkohol (XVIII)

In Anlehnung an Arbeiten von C.F. HUEBNER (Lit. 11) wurden analoge Versuche mit Yohimbylalkohol durchgeführt.

1.63 g (5 mMol) aus Aceton umkristallisierter Yohimbylalkohol wurden in 10 ml abs. wasserfreien Pyridin gelöst und mit 2.5 g (11.0 mMol) 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid, gelöst in 10 ml abs. Pyridin, versetzt. Es entstand sofort eine orangerote Lösung, die 70 Stunden im Eisschrank aufbewahrt wurde.

Beim Eingiessen in Eiswasser schied sich sofort ein dicker gelber Niederschlag aus, der sich bei Zugabe von 10 ml konz. Ammoniak unter Kühlung noch vermehrte. Nach Aufnehmen in Methylenchlorid, Trocknen über Calciumchlorid und Vertreiben des Solvens wurde mit Methanol angerieben: 2.20 g (72% d.Th.) feine, farblose Nadeln vom Rohschmelzpunkt 130-132°.

Zur Analyse wurde ein mehrmals aus Methanol umkristallisiertes Produkt gegeben, das bei 100° i.V. getrocknet worden war. Schmp. 151°.

3.595 mg Substanz	8.863 mg CO ₂	2.084 mg H ₂ O	
3.662 mg Substanz	26°/722 mm	0.117 ml N ₂	
C ₄₀ H ₄₆ O ₁₀ N ₂ (714.78)	Ber. C 67.21	H 6.49	N 3.92
	Gef. C 67.28	H 6.81	N 3.47

O-3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-yohimbol (XVI)

1.0 g (3.38 mMol) Yohimbol (Schmp. 245°, aus Aceton umkristallisiert) wurde in 10 ml abs. wasserfreien Pyridin gelöst und mit 1.15 g (5 mMol) 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Pyridin, versetzt. Beim Zusammengiessen der Lösungen im Eisbad trat eine orangerote Färbung auf, die aber nach kurzer Zeit verschwand und einer starken Trübung der Lösung Platz machte. Nach 75 Stunden Stehen im Eisschrank wurde aufgearbeitet. Es hatten sich lange Nadeln ausgeschieden. Die Lösung wurde in 100 ml Eiswasser eingegossen und mit 2 ml alkoholischer HCl versetzt; der entstandene Niederschlag wurde mit Äther digeriert und Trimethoxybenzoesäure entfernt; das Chlorhydrat ist in Äther unlöslich.

Das Chlorhydrat wurde mit Ammoniak-Methylenchlorid aufgearbeitet. 1.15 g (69% d.Th.) mit Schmelzpunkt 200-205°. Die Substanz kam aus Essigester unter Zugabe von Petroläther in feinen, farblosen Nadeln. Nach viermaligem Umkristallisieren wurde ein Schmelzpunkt von 210-211° erreicht.

4.307 mg Substanz	10.800 mg CO ₂	2.719 mg H ₂ O	
4.395 mg Substanz	22°/715 mm	0.231 ml N ₂	
C ₂₉ H ₃₄ O ₅ N ₂ ·H ₂ O	Ber. C 68.48	H 7.13	N 5.51
(508.59)	Gef. C 68.43	H 7.06	N 5.72

Durch Lösen der Base in Aceton und Versetzen mit alkoholischer Salzsäure erhielt man sofort das Chlorhydrat als feinen, farblosen Niederschlag. Schmp. 269-271°.

17-Methylamino-yohimban-chlorhydrat (XIX)

3.0 g (0.01 Mol) Yohimbon wurden in 200 ml Methanol gelöst und mit 3 ml 33proz. wässriger Methylamin-Lösung und 150 mg Platinoxid in der Schüttelbirne unter Normaldruck bei Zimmertemperatur hydriert. Innerhalb 90 Minuten wurde die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels i.V. wurde der Rückstand in abs. Alkohol aufgenommen und sofort mit alkoholischer HCl versetzt. Das Chlorhydrat schied sich kristallin ab und wurde mit alkoholischer HCl gewaschen. Aus der wässrigen Lösung des leichtlöslichen Chlorhydrats fielen mit Ammoniak 2.1 g (67% d.Th.) Rohbase mit Schmelzpunkt 201-205°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Benzol wurde ein Schmelzpunkt von 211-212.5° erreicht. Zur Analyse wurde bei 100° i.V. getrocknet.

3.631 mg Substanz	10.305 mg CO ₂	2.766 mg H ₂ O
4.202 mg Substanz	23°/713 mm	0.508 ml N ₂
C ₂₀ H ₂₇ N ₃ (309.44)	Ber. C 77.62 H 8.79 N 13.58	Gef. C 77.45 H 8.52 N 13.08

17-(β-Oxy-äthylamino)-yohimban (XX)

4.0 g Yohimbon und 2 ml Aminoäthanol wurden in 250 ml dest. Methanol mit 150 mg Platinoxid als Katalysator bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert. In 150 Minuten war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abdestillieren des Methanols i.V., Versetzen mit Wasser und Stehen über Nacht. Am nächsten Tag wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Rohausbeute: 4.0 g. Nach Umkristallisieren aus Aceton und Methanol Schmp. 233-235°. Ausbeute: 3.51 g (78% d.Th.).

Die gleiche Base wurde auch in 77proz. Ausbeute bei der Hydrierung mit Raney-Nickel bei 140 atü Wasserstoffdruck erhalten.

Zur Analyse wurde ein bei 100° getrocknetes Präparat gegeben:

3.907 mg Substanz	10.707 mg CO ₂	2.981 mg H ₂ O
3.526 mg Substanz	24°/710 mm	0.406 ml N ₂
C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O (339.47)	Ber. C 74.30 H 8.61 N 12.38	Gef. C 74.79 H 8.54 N 12.52

Zur Darstellung des Chlorhydrats löste man die Base in abs. Alkohol und versetzte mit alkoholischer Salzsäure in der Hitze. Beim Abkühlen kristallisierte

das Chlorhydrat in schönen, farblosen Kristallen aus.

3.426 mg Substanz	25°/719 mm	0.316 ml N ₂
C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O · 2 HCl (412.40)	Ber. N 10.19	Gef. N 10.00

17-(β-Oxy-äthyl-methylamino)-yohimban (XXI)

1.5 g 17-(β-Oxy-äthyl-amino)-yohimban wurden mit 30 ml methanolischer Formalinlösung und 3 g Raney-Nickel im Druckautoklaven bei 110 atü Wasserstoffdruck 5 Stunden hydriert. Nach Abziehen des Methanols i.V. wurde das Formalin mit Wasser herausgelöst und die zurückbleibende Substanz in Chloroform aufgenommen. Ausbeute: 0.9 g farblose Nadeln aus Aceton und Methanol. Rohschmp. 217-220°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren wurde ein Schmelzpunkt von 230-232° erreicht. (57% d.Th.).

Der Versuch der Hydrierung mit Platinoxid als Katalysator unter Normaldruck ergab eine Ausbeute von 68% d.Th. Der Mischschmelzpunkt mit dem oben hergestellten Präparat ergab keine Depression.

4.324 mg Substanz	11.870 mg CO ₂	3.413 mg H ₂ O
3.505 mg Substanz	25°/722 mm	0.368 ml N ₂
C ₂₂ H ₃₁ O ₃ N (353.49)	Ber. C 74.75	H 8.84 N 11.89
	Gef. C 74.91	H 8.83 N 11.39

IV. Synthese von pentacyclischen Modellen des Reserpins

1. Tryptamin

- a) Gramin (Lit. 36).
- b) β-Indolyl-acetonitril (Lit. 35).
- c) Tryptamin (Lit. 35):

Aus 15 g β-Indolyl-acetonitril wurden bei der Druckhydrierung 14.2 g (90% d.Th.) Tryptamin vom Sdp. 137°/0.001 Torr und Schmp. 116-117° (117°, Lit. 35) erhalten. Es wurde sofort das Chlorhydrat hergestellt, das aus Alkohol umkristallisiert wurde. Schmp. 246°.

^{+) Frl. Schroff danke ich aufrichtig für die tatkräftige Mitarbeit bei der Darstellung der Ausgangsmaterialien.}

2. 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban

a) 2-Phenyl-4-(3'-methoxy-4'-oxy-benzal)-oxazolone-(5):

Nach F. MAUTHNER (Lit. 56) wurden 10.0 g Vanillin, 14.0 g Hippursäure und 5.0 g wasserfreies, geschmolzenes Natriumacetat mit 25 ml Essigsäure-anhydrid am Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit kaltem Alkohol versetzt, abgesaugt und mit Wasser und Äther gewaschen: 17.2 g (89% d. Th.) gelbe Nadeln (aus Alkohol) vom Schmelzpunkt 193-194°. (Lit.: Schmp. 195°, Lit. 42).

b) 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure:

43.0 g (0.205 Mol) des oben hergestellten Azlaktone wurden mit 160 ml 20proz. Natronlauge etwa 6 Stunden unter Rückfluss gekocht; die Ammoniak-entwicklung war dann nahezu abgeschlossen. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt, um eventuell ausgeschiedenes Natriumbenzoat wieder zu lösen und alsdann filtriert. Nach Abstumpfen mit konz. HCl wurde anschliessend mit verdünnter HCl eben lackmussauer gemacht und von der ausgefallenen Benzoesäure nach Abkühlen filtriert. Zur Entfernung des noch gelösten Anteils von Benzoesäure wurde ausgeäthert.

Nach starkem Ansäuern wurde die Brenztraubensäure erschöpfend mit dreimal 200 ml Äther extrahiert. Nach Abstumpfen des Äthers wurde der Rückstand mit wenig Wasser angerieben. 15.4 g (51% d.Th.) vom Schmelzpunkt 159-160° (Lit. 34: Schmp. 161°). Für die Weiterverarbeitung war die Säure rein genug.

c) 3-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-3-carbonsäure:

Nach G. HAHN (Lit. 34) wurden 1.96 g (0.01 Mol) Tryptamin-chlorhydrat mit 2.1 g (0.01 Mol) 3-Methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure in 70 ml Citratpuffer-Lösung vom $p_H \approx 4.2$ gelöst und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 5 Tagen hatte sich ein dicker, weisser Niederschlag an den Wänden abgesetzt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Rohschmelzpunkt 227-232°. Ausbeute: 2.9 g (83% d.Th.). Umkristallisation aus Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Ammoniak. Zersetzungspunkt: 237-238° (Lit.: Schmp: 239-240° (Z)).

d) 3-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolinchlorhydrat:

2.9 g (0.082 Mol) des vorstehenden Kondensationsproduktes wurden in 80 ml methanolischer HCl aufgeschlemmt. Die Substanz löste sich unter Gasentwicklung

und Erwärmung. Beim 7stündigen Rückflusskochen trat eine rotbraune Verfärbung der Lösung ein, nach Erkalten und Stehen über Nacht schied sich ein feiner, weisser Niederschlag ab. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man farblose Kristalle, die aus HCl-haltigem Alkohol umkristallisiert wurden. Unter Aufarbeitung der Mutterlaugen konnten 1.76 g (63% d.Th.) mit Zersetzungspunkt: 253 bis 254° (Lit.: Schmp. 252-254°, Lit. 34) erhalten werden.

e) 3-(3'-Methoxy-4'-oxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin:

688 mg (2 mMol) obigen Chlorhydrats wurden in 20 ml Wasser unter Erhitzen gelöst und nach dem Erkalten mit 2n Natriumcarbonat-Lösung gefällt. Die schwach bräunliche Fällung wurde abfiltriert und nach dem Trocknen aus abs. Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen Ammoniak umkristallisiert.

Ausbeute: 560 mg feine, verzweigte Nadeln. (91% d.Th.) Schmp. 208-209°. (Lit.: Schmp. 210-211°, Lit. 34). Zur Analyse wurde ein dreimal aus abs. Alkohol umkristallisiertes Produkt gegeben.

3.762 mg Substanz	10.203 mg CO ₂	2.198 mg H ₂ O
3.585 mg Substanz	23°/715 mm	0.297 ml N ₂
C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ (308.37)	Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.08	
	Gef. C 74.01 H 6.54 N 8.99	

f) 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban (Lit. 34):

1.03 g (0.03 Mol) obigen Chlorhydrats wurden unter Erwärmen in 30 ml Wasser gelöst und unter Abkühlen mit 1 ml 37proz. Formalin-Lösung versetzt. Es trat sofort eine schwache Trübung auf, die sich zusehends stärkte. Nach 3 Tagen wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und getrocknet: 887 mg farblose Blättchen (83% d.Th.), die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester und Methanol einen Zersetzungspunkt von 254-256° zeigten (Lit.: Schmp. 254 bis 255°). Das Chlorhydrat ist schwer löslich in Methanol und Essigester.

Die Base wurde mit Soda freigesetzt und kam aus Äthanol in langen, farblosen Nadeln, die bei 225° schmolzen (224-225°, Lit. 34). Zur Analyse wurde viermal aus Äthanol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

3.657 mg Substanz	10.077 mg CO ₂	2.115 mg H ₂ O
4.191 mg Substanz	25°/717 mm	0.324 ml N ₂
C ₂₀ H ₂₀ O ₂ N ₂ (320.38)	Ber. C 74.97 H 6.29 N 8.74	
	Gef. C 75.20 H 6.47 N 8.35	

g) 17-Methoxy-18-(3',4',5'-trimethoxybenzoyloxy)-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban-chlorhydrat (Lit. 37):

0.62 g (2 mMol) 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban wurden in 4 ml Aceton aufgeschlemmt und mit 0.2 g NaOH, gelöst in 4 ml Wasser, versetzt. Die gelbbraune Lösung wurde bei 0° unter heftigem Rühren mit 0.5 g (2.1 Mol) 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid in 2 ml Aceton tropfenweise versetzt. Beim anschliessenden halbstündigen Rühren schied sich ein orangefarbener Niederschlag ab, der abgesaugt und getrocknet wurde. Ausbeute: 420 mg (43% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Methanol unter Zugabe einiger Tropfen Ammoniak und geringer Menge Aceton erhielt man feinste, farblose Nadeln in Sternchenanordnung. Schmp: 141-142°. Zur Analyse wurde viermal aus Methanol umkristallisiert und i.V. bei 100° getrocknet.

4.343 mg Substanz	24°/719 mm	0.214 ml N ₂
3.535 mg Substanz	8.717 mg CO ₂	1.933 mg H ₂ O
C ₃₀ H ₃₀ O ₆ N ₂ · H ₂ O	Ber. C 67.66	H 6.06 N 5.26
(532.57)	Gef. C 67.29	H 6.12 N 5.36

Das Chlorhydrat der Verbindung wurde durch Lösen der freien Base in heissem Aceton und Zugabe von methanolischer HCl erhalten. Schmp. 239-240°.

h) Versuche zur katalytischen Hydrierung von 17-Methoxy-18-oxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban:

- 1) 1.60 g (5 mMol) obiger Base wurden in 100 ml dest. Methanol gelöst und mit 100 mg Platinoxid als Katalysator versetzt. Trotz mehrtägigem Schütteln unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur konnte keine Wasserstoffaufnahme beobachtet werden. Das eingesetzte Material wurde zurückgewonnen.
- 2) 1.60 g (5 mMol) obiger Base wurden in 40 ml Eisessig mit 100 mg Platinoxid bei Normaldruck und unter Zimmertemperatur hydriert. Es erfolgte keine Wasserstoffaufnahme.
- 3) 1.60 g (5 mMol) obiger Base wurden in 100 ml Methanol unter Zusatz von Raney-Nickel als Katalysator im Druckautoklaven bei einem Druck von 150 atü hydriert. Die Aufarbeitung ergab allerdings lediglich wieder das Ausgangsmaterial.

3. 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban

a) Veratrumaldehyd:

Entsprechend einer in der Literatur angegebenen Vorschrift (Lit. 57) wurden 152.0 g (1 Mol) Vanillin durch Erwärmen auf dem Wasserbade geschmolzen und

unter Rühren 92.0 g (1.5 Mol) KOH in 150 ml Wasser zugetropft. Gleichzeitig liess man 160.0 g (1.25 Mol) Dimethylsulfat innerhalb 20 Minuten zufließen. Nach Erkalten und Kristallisieren der gelben Lösung wurde die harte Masse im Mörtel mit 30 ml Eiswasser zerkleinert und abgesaugt. Ausbeute: 156.0 g (94% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp.: 43-44°. (Lit.: Schmp: 43-44.5, Lit. 57)

b) 2-Phenyl-4-(3',4'-dimethoxy-benzal)-oxazol-(5):

Nach Angaben der Literatur (Lit. 58) wurden 160.0 g (0.96 Mol) Veratrum-aldehyd, 192.0 g (1.07 Mol) pulverisiertes, geschmolzenes Natriumacetat und 80.0 g (0.99 Mol) trockene Hippursäure mit 300 g (2.9 Mol) Essigsäureanhydrid unter ständigem Schütteln auf einer elektrischen Kochplatte erhitzt. Die Mischung wurde allmählich fest, bei höherer Temperatur trat wieder Verflüssigung ein. Nach 2 Stunden Erhitzen schieden sich tiefgelbe Kristalle ab. Nach Zusatz von 400 ml abs. Alkohol liess man über Nacht stehen und saugte am nächsten Morgen die Kristallmasse ab, wusch mit 2mal 100 ml eiskaltem Alkohol und dann mit kochendem Wasser. Ausbeute: 204.0 g (69% d.Th.) tiefgelbe Kristalle aus viel Benzol, die bei 149-151° schmolzen. (152°, Lit. 58).

c) 3,4-Dimethoxy-phenyl-brenztraubensäure:

Nach (Lit. 59) wurden 200 g (0.65 Mol) obigen Azlaktone mit 1 Liter 10proz. Natronlauge im Ölbad unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde 6-7 Stunden zum gelinden Sieden gebracht bis zum Abschluss der Ammoniakentwicklung. Die resultierende Lösung enthielt das Natriumsalz der 3,4-Dimethoxy-phenyl-brenztraubensäure und der Benzoesäure. Die obige wässrige Lösung wurde mit Schwefeldioxyd gesättigt, wobei die Temperatur unter 40° gehalten wurde. Dabei fiel die Benzoesäure aus und wurde abgesaugt. Das Filtrat und das Waschwasser wurden unter Rühren erhitzt und mit überschüssiger konz. HCl versetzt. Dabei setzte sich ein schwerer Niederschlag ab, der nach Abkühlen abgesaugt wurde. Ausbeute: 112.0 g (78% d.Th.) gelbliche Kristalle (aus Eisessig), die bei 181° schmolzen. (187° Lit. 58, 59).

Zur Analyse wurde ein viermal aus Eisessig umkristallisiertes Präparat gegeben, das bei 100° i.V. getrocknet wurde.

3.405 mg Substanz	7.346 mg CO ₂	1.600 mg H ₂ O
C ₁₁ H ₁₂ O ₅ (224.21)	Ber. C 58.92	H 5.39
	Gef. C 58.88	H 5.26

d) 3-(3',4'-Dimethoxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (Lit. 34):

Auf die Einhaltung zellmöglicher Bedingungen legte ich keinen Wert und verfuhr daher folgendermassen:

2.24 g (0.01 Mol) 3,4-Dimethoxy-phenylbrenztraubensäure wurden in der Hitze in 50 ml Wasser gelöst und mit 1.96 g (0.01 Mol) Tryptamin-chlorhydrat in 20 ml Wasser versetzt. Die gelbliche Lösung wurde 2 Tage unter Rühren auf dem Wasserbade auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde allmählich rotbraun und schied einen weissen flockigen Niederschlag ab. Nach dem Abkühlen wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über P₂O₅ getrocknet: 2.95 g farbloses Chlorhydrat, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Man erhielt 2.10 g (64% d.Th.) feine, farblose Nadelchen (Moospolster) mit Schmp. 235-236° (Zers. 230°, Lit. 34). Die Substanz ist in der Hitze in verdünnter HCl löslich. Analysiert wurde ein viermal aus 96proz. Alkohol umkristallisiertes und bei 100° über P₂O₅ i.V. getrocknetes Produkt.

4.157 mg Substanz	10.104 mg CO ₂	2.331 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂ ·HCl (358.86)	Ber. C 66.93	H 6.46
	Gef. C 66.33	H 6.27

Die freie Base wurde aus dem Chlorhydrat mit 2n Natronlauge und Äther gewonnen, wobei erst auf Zugabe von etwas Alkohol klare Lösung eintrat. Die Äther-Alkohol-Schicht wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Aufnehmen in wenig Benzol und Versetzen mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung kristallisierten über Nacht kleine farblose Prismen aus. Schmp.: 130-131° (Lit.: Schmp: 98°). Die Base ist schwer löslich in Äther, Essigester, Benzol, unlöslich Petroläther, Wasser, löslich in Methanol und Äthanol. Zur Analyse wurde ein dreimal aus Benzol umkristallisiertes Produkt gegeben, das bei 100° i.V. getrocknet wurde.

3.343 mg Substanz	9.129 mg CO ₂	2.021 mg H ₂ O
3.625 mg Substanz	22°/720 mm	0.290 ml N ₂
C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂ (322.39)	Ber. C 74.51	H 6.87 N 8.69
	Gef. C 74.52	H 6.76 N 8.77

Pikrat: Die Base wurde in Methanol gelöst und mit methanolischer Pikrinsäure-Lösung versetzt. Orangefarbene Prismen, die nach Umkristallisieren aus Methanol bei 141-142° schmolzen (134-135°, Lit. 34).

e) 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban:

644 mg (2.0 mMol) 3-(3',4'-Dimethoxy-benzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat wurden in 30 ml heissem Wasser gelöst und zu einer klaren gelblichen Lösung, die auf 45° abgekühlt worden war, 6 ml Formalin-Lösung (37%) zugegeben. Die klare Lösung wurde bei 40-45° 4 Tage im Thermostaten stehen gelassen. Es schied sich ein gelblicher Niederschlag ab, der nach dem Abkühlen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute: 480 mg (67% d.Th.) eines farblosen Pulvers, das sich an der Luft etwas gelb färbte. Das Chlorhydrat wurde aus viel Methanol umkristallisiert und bildete farblose Blättchen. Schmp. 258-260°, Lit. 34). Die freie Base wurde mit Natronlauge-Chloroform bereitet und kristallisierte beim Einengen in feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 248-249°. (Lit.: Schmp. 249-250°, Lit. 34). Die Base ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in Äther, Alkohol, Benzol, Chloroform, Essigester, löslich in Dimethylformamid. Zur Analyse wurde ein dreimal aus Methanol umkristallisiertes Präparat gegeben, das bei 100° i.V. getrocknet worden war.

3.573 mg Substanz	9.906 mg CO ₂	2.166 mg H ₂ O
3.463 mg Substanz	24°/ 716 mm	0.271 ml N ₂
C ₂₁ H ₂₂ O ₂ N ₂ (334.40)	Ber. C 75.42 H 6.63 N 8.36	
	Gef. C 75.66 H 6.78 N 8.47	

Das Pikrat kam aus Alkohol in orangefarbenen Prismen, die bei 174-175° schmolzen.

4. 11,17,18-Trimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban (XXXIV)

a) N-Benzoyl-3,4-dimethoxy-phenyl-amino-acrylsäure:

In Anlehnung an eine Vorschrift von V. DEULOFEU (Lit. 39) wurden 30.9 g (0.1 Mol) Azlaktone der α -Benzoylamino- β -(3,4-dimethoxy-phenyl)-acrylsäure in 1500 ml 2proz. NaOH-Lösung am Rückflusskühler erhitzt, bis vollständige Auflösung eingetreten war. Die entstandene gelbe Lösung wurde abfiltriert und erkalten gelassen. Beim Ansäuern der Lösung fiel ein dicker, gelblicher Niederschlag aus. Nach 24 Stunden wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Die Substanz wurde aus Eisessig umkristallisiert, sie ist schwer löslich in Chloroform, Benzol und Wasser, unlöslich in Äther, löslich in Methanol und Äthanol. Ausbeute: 29.0 g (89% d.Th.) gelbe, prismatische Nadeln. Schmp. 210-211° (Lit.: Schmp. 211-212°). Zur Analyse wurde ein Präparat gegeben, das viermal aus Eisessig umkristallisiert worden war.

3.863 mg Substanz	9.336 mg CO ₂	1.799 mg H ₂ O
C ₁₈ H ₁₇ O ₅ N (327.32)	Ber. C 66.04	H 5.23
	Gef. C 65.96	H 5.21

b) N-Benzoyl-3,4-dimethoxy-phenylalanin:

32.0 g (0.1 Mol) N-Benzoyl-3,4-dimethoxy-phenyl-amino-acrylsäure wurden in 100 ml 2n Natronlauge in der Wärme gelöst und dann mit 200 ml Wasser verdünnt. Die entstandene klare Lösung wurde im Druckautoklaven bei einem Druck von 130 atü mit 40 g Raney-Nickel als Katalysator 6 Stunden hydriert. Anschliessend wurde vom Nickel abfiltriert und die farblose Lösung mit 10proz. HCl angesäuert, der dicke farblose Niederschlag nach 24 Stunden Stehen abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 32.0 g (97% d.Th.) farblose Nadeln aus Eisessig. Schmp.: 176-177° (Lit.: Schmp. 173-174°, Lit. 58).

Zur Analyse wurde ein viermal aus Eisessig umkristallisiertes Produkt gegeben, das bei 100° i.V. getrocknet wurde.

3.828 mg Substanz	9.268 mg CO ₂	1.904 mg H ₂ O
C ₁₈ H ₁₉ O ₅ N (329.34)	Ber. C 65.64	H 5.82
	Gef. C 66.07	H 5.56

c) 3,4-Dimethoxy-phenylalanin:

In Abänderung der Vorschrift von V. DEULOFEU (Lit. 39), der die Abspaltung der Benzoylgruppe mit Bariumhydroxyd durchgeführt hat, verwendete ich 10proz. HCl. Bei grösseren Ansätzen ist die Verwendung von Bariumhydroxyd infolge der grossen Lösungsmittelmenge sehr unvorteilhaft.

16.5 g (0.05 Mol) N-Benzoyl-3,4-dimethoxy-phenylalanin wurden mit 1300 ml 10proz. HCl unter Rückfluss gekocht, bis nach ungefähr 20 Stunden alles klar gelöst war. Die gelbe Lösung schied beim Abkühlen Benzoesäure aus, die abfiltriert wurde. Dann wurde auf 500 ml i.V. eingeengt und mit Chloroform die restliche Benzoesäure ausgeschüttelt. Darauf wurde mit Natriumacetat gepuffert. Beim Abkühlen fiel die gewünschte Aminosäure aus. Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol führte zu 8.4 g farblosen Nadeln (75% d.Th.) vom Schmelzpunkt: 249 bis 250° (Lit.: Schmp. 252-253°, Lit. 39).

d) 6,7-Dimethoxy-1:2:3:4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäureäthylester:

Unter den Bedingungen des Isochinolin-Ringschlusses nach G. R. CLEMO u. G. A. SWAN (Lit. 38) wurden 11.3 g (0.1 Mol) 3,4-Dimethoxy-phenylalanin in

100 ml 0.5n Natronlauge gelöst, mit 8 ml Formalin (37proz.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde die Lösung im Wasserbad auf 40-45° erwärmt und bei dieser Temperatur 24 Stunden gehalten. Dann wurde i.V. auf das halbe Volumen eingeeengt und mit konz. HCl angesäuert bis zum Kongo-Umschlag und i.V. zur Trockne gebracht. Die letzten Spuren Wasser wurden durch Zugabe von etwas abs. Methanol, das wiederum abdestilliert wurde, beseitigt. Der gelbe Rückstand wurde mit 150 ml HCl-haltigem abs. Äthanol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Hauptmenge des Äthanol wurde abdestilliert, der Rückstand mit einer geringen Menge Wasser aufgenommen, mit festem Natriumcarbonat gesättigt und die wässrige, dunkelbraune Lösung dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther abdestilliert und der entstandene Rückstand im HV destilliert. Sdp.: 158-160°/0.001 Torr; Ausbeute: 7.2 g schwach gelbliches Öl. (54% d.Th.). Das klare Öl, das in der Kälte trüb wurde, erstarrte nach längerem Stehen im Eisschrank. Löslich in Benzol, Methanol. Rohschmp.: 69-70°. Mit methanolischer Pikrinsäure-Lösung erhielt man gelbe Nadeln, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol zur Analyse gegeben wurden. Schmp.: 181°.

3.926 mg Substanz	7.000 mg CO ₂	1.537 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₂ O ₁₁ N ₄ (494.41)	Ber. C 48.58	H 4.48
	Gef. C 48.66	H 4.38

Eine zweite Probe des Pikrates erreichte einen Schmelzpunkt von 204-205°. Die fehlende Depression im Mischschmelzpunkt weist auf Polymorphie.

4.090 mg Substanz	7.309 mg CO ₂	1.599 mg H ₂ O
C ₂₀ H ₂₂ O ₁₁ N ₄ (494.41)	Ber. C 48.58	H 4.48
	Gef. C 48.77	H 4.37

e) 6,7-Dimethoxy-2-(3'-methoxy-carbonyl-propyl)-1:2:3:4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure-äthylester:

In Anlehnung an Arbeiten von G. R. CLEMO u. G. A. SWAN (Lit. 38) wurden 5.3 g (0.02 Mol) 6,7-Dimethoxy-1:2:3:4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäureäthylester mit 3,6 g (0.02 Mol) γ -Brombuttersäuremethylester (Lit. 42) und 2.0 g Kaliumcarbonat unter Wasserausschluss auf dem Wasserbad erhitzt. Die klare gelbe Lösung erstarrte nach ungefähr 10 Minuten und wurde 6 weitere Stunden erhitzt. Dann wurde mit 50 ml Wasser durchgerührt und nach Zugabe von 100 ml Methanol in Äther aufgenommen. Der Äther wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und abdestilliert. Zweckmäßiger ist es, mit Benzol zu extrahieren, da die Substanz in Äther ziemlich schwer löslich ist. Der Rückstand wurde im HV

destilliert. Ausbeute: 4.80 g (66% d.Th.) hellgelbes, viskoses Öl vom Sdp. 200-203°/0.001 Torr.

f) 1-Keto-(2':3'-dimethoxy)-7:8-benzo-1:2:3:4:6:3-hexahydropyridocolin:

Analog zu (Lit. 38) wurden 3.8 g (0.01 Mol) 6,7-Dimethoxy-2-(3'-methoxy-carbonyl-propyl)-1:2:3:4-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure-äthylester in 7 ml Toluol gelöst. 1,3 g Kalium wurden durch Erhitzen in 30 ml abs. Toluol und nachfolgendem Abkühlen unter Schütteln pulverisiert. Die Diester-Lösung wurde zu der Kaliumaufschlemmung hinzugegeben. Die Mischung erwärmte sich und wurde flockig und rotbraun. Nach 2 Stunden Stehen bei Raumtemperatur wurde mit etwas Alkohol und Wasser das überschüssige Kalium zerstört und die Mischung mit 100 ml 10proz. HCl am Wasserbad 6 Stunden erhitzt. Die Toluol-schicht wurde langsam gelb, die wässrige Phase dunkler. Dann wurde zur Trockne eingedampft, mit 50 ml Wasser aufgenommen und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Extraktion mit Äther und Trocknen mit Kaliumcarbonat ergab nach Abdestillieren des Äthers als Rückstand ein orangefarbenes, kristallines Pulver. Rohschmp. 142-145°. Aus 8 ml Benzol und 3 ml Petroläther kristallisierten 0,64 g hellgelbe Platten vom Schmp. 145-146° (28% d.Th.). In Petroläther und Äther schwer löslich.

4.144 mg Substanz	10.504 mg CO ₂	2.683 mg H ₂ O
3.886 mg Substanz	25°/717 mm	0.199 ml N ₂
C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N (261.31)	Ber. C 68.94 H 7.33 N 5.36	
	Gef. C 69.17 H 7.24 N 5.53	

g) m-Methoxyphenylhydrazon des 1-Keto-(2':3'-dimethoxy)-7:8-benzo-1:2:3:4:6:9-hexahydro-pyridocolin (XXXIII):

1.0 g (3.82 mMol) obigen Ketons wurden in 15 ml abs. Äthanol mit 1.0 g (7.23 mMol) m-Methoxy-phenylhydrazin 3 Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Die dunkelrotbraune Lösung wurde mit Aktivkohle aufgeköcht und etwas eingengt. Nach einigem Stehen kristallisierten gelbe feine Nadeln aus. Rohschmp.: 160-163°. (Sintern ab 150°). Nach Umlösen aus Methanol erhielt man 1.31 g (90% d.Th.) gelbe Blättchen mit einem Schmelzpunkt von 164-165°. (Sintern ab 158°).

4.218 mg Substanz	10.68 mg CO ₂	2.79 mg H ₂ O
3.951 mg Substanz	21°/719 mm	0.404 ml N ₂
C ₂₂ H ₂₇ O ₃ N ₃ (381.46)	Ber. C 69.27 H 7.14 N 11.02	
	Gef. C 69.10 H 7.40 N 11.23	

h) 11,17,18-Trimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimban: (XXXIV)

844.4 mg (2,3 mMol) obigen Phenylhydrazons wurden mit 10 g Poly-phosphorsäure in einem Kolben mit Thermometer unter Rühren erwärmt. Die Mischung färbte sich dunkel und wurde noch 10 Minuten auf 140-150° gehalten. Dann wurde in Eiswasser eingegossen und mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Durch intensives Ausäthern dieser dunklen Lösung erhielt man unter Zusatz von etwas Methanol eine orangefarbene Lösung, die i.V. vom Lösungsmittel befreit wurde. Der feste Rückstand wurde aus Chloroform und Petroläther umkristallisiert. 455 mg gelbliche Kristalle mit Schmp.: 223-225° (Sintern ab 200°).

Das Chlorhydrat konnte durch Lösen in Methanol und Versetzen mit alkoholischer HCl erhalten werden. Schmp.: 240-242°. (Sintern ab 230°). Zur Analyse wurde aus viel Methanol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

3.474 mg Substanz	8.28 mg CO ₂	1.96 mg H ₂ O
3.665 mg Substanz	22°/721 mm	0.234 ml N ₂
C ₂₂ H ₂₄ O ₃ N ₂ · HCl (400.89)	Ber. C 65.91 H 6.29 N 6.99	
	Gef. C 65.04 H 6.31 N 7.00	
4.269 mg Substanz	11.40 mg CO ₂	2.58 mg H ₂ O
4.424 mg Substanz	22°/721 mm	0.321 ml N ₂
C ₂₂ H ₂₄ O ₃ N ₂ (364.43)	Ber. C 72.50 H 6.64 N 7.69	
	Gef. C 72.88 H 6.76 N 7.96	

i) Phenylhydrazon des 1-Keto-(2':3'-dimethoxy)-7:8-benzo-1:2:3:4:6:9-hexahydro-pyridocolin.

261 mg (1 mMol) obigen Ketons wurden in 5 ml abs. Äthanol gelöst und mit 160 mg (1.5 mMol) Phenylhydrazin versetzt. Nach 2 Stunden Kochen am Rückflusskühler wurde die Lösung mit Aktivkohle versetzt und kurz aufgeköcht. Nach Abfiltrieren und Abkühlen der Lösung kristallisierten 295 mg hellgelbe Nadeln aus. Rohschmp.: 160-170°. Reinschmp. nach Umkristallisieren aus Methanol: 174-175°. Zur Analyse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

4.222 mg Substanz	24°/720 mm	0.472 ml N ₂
C ₂₁ H ₂₅ O ₂ N ₃ (351.43)	Ber. N 11.96	Gef. N 12.17

k) 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydro-yohimbanchlorhydrat (XXIX):

281 mg (0.8 mMol) obigen Phenylhydrazons wurden in 10 ml mit HCl gesättigten Alkohol 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die anfangs klare Lösung

trübte sich nach einiger Zeit, worauf ein feinkristalliner, gelber Niederschlag ausfiel. Nach Abkühlen wurden die Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Rohschmp.: 240-245°. Umkristallisation aus Alkohol ergab einen Schmelzpunkt von 246-248°. Ausbeute: 195 mg. Der Mischschmelzpunkt des erhaltenen Chlorhydrats mit dem Produkt von Seite zeigte keine Depression.

5. 3-(p-Oxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat

a) 2-Phenyl-4-(4-oxy-benzal)-oxazolone-(5):

Das Azlaktone wurde nach einer Vorschrift von E. ERLNMEYER (Lit. 60) in 84proz. Ausbeute dargestellt. Schmp.: 168-170°. (Lit.: Schmp. 172-173°, Lit. 60).

b) N-Benzoylamino-4-oxyphenyl-acrylsäure:

5.0 g (17 mMol) obigen Azlaktone wurden mit 40 ml 1n Natronlauge im Ölbad erhitzt, bis alles klar gelöst war. Die rotbraune, filtrierte Lösung wurde mit verdünnter HCl angesäuert. Es fiel ein voluminöser, zuerst bräunlicher Niederschlag aus, der mit 15 ml Alkohol aufgeköcht wurde und unter Zusatz von Tierkohle mit der gleichen Menge Wasser versetzt wurde. Nach kurzem Aufkochen wurde abfiltriert und man erhielt nach Abkühlen 4.8 g (90 % d.Th.) farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 229-230°. Die Säure ist in kaltem Wasser schwer, in Alkohol leicht löslich.

c) p-Oxyphenyl-brenztraubensäure:

Die Darstellung erfolgte nach einer Vorschrift von O. NEUBAUER u. K. FROMHERZ (Lit. 61): Aus 10.0 g (0.0354 Mol) p-Oxy- α -benzoylaminozimtsäure wurden 2.3 g feine, farblose Nadeln mit Schmelzpunkt 211-212° (Lit.: Schmp. 213°, Lit. 61) erhalten. Umkristallisation aus Wasser.

d) 3-(p-Oxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-3-carbonsäure:

In Anlehnung an eine Vorschrift von G. HAHN (Lit. 34) wurde folgende Verbindung synthetisiert: 2.94 g (0.015 Mol) Tryptamin-chlorhydrat wurden in 30 ml Natriumcitrat-Pufferlösung gelöst und mit einer Lösung von 2.7 g (0.0178 Mol) p-Oxyphenyl-brenztraubensäure in 170 ml Citratpuffer-Lösung versetzt. Drei Tage stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert. 2.56 g gelbe Prismen mit Schmelzpunkt 254-255°. Die Säure wurde aus Eisessig-Alkali umgefällt, da kein geeignetes Lösungsmittel zum Umkristallisieren gefunden wurde, und in diesem Zustand weiterverarbeitet.

e) 3-(p-Oxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin-chlorhydrat (Lit. 34):

1.0 g der oben erhaltenen Säure wurde in 40 ml methanolischer HCl aufgeschlemmt und 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde die dunkle Lösung mit etwas Wasser versetzt und am nächsten Tage die entstandenen Kristalle abfiltriert. Ausbeute: 975 mg farblose, feine Nadeln. Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Alkohol: 245° (Lit.: Schmp. 246-247°, Lit. 34).

4.008 mg Substanz	10.126 mg CO ₂	2.174 mg H ₂ O
3.194 mg Substanz	27°/717 mm	0.265 ml N ₂
C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O Cl (314.60)	Ber. C 68.95	H 6.08 N 8.90
	Gef. C 68.72	H 6.09 N 8.91

6. 4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure

a) Benzylvanillin (Lit. 62):

76.0 g (0.5 Mol) Vanillin, 68.0 g (0.5 Mol) Kaliumcarbonat und 100 ml (0.87 Mol) Benzylchlorid wurden mit 300 ml abs. Alkohol 7 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Nach Abfiltrieren wurde der Alkohol abdestilliert und i.V. das Benzylchlorid abgezogen. Der ölige Rückstand erstarrte zu 99.5 g (81% d.Th.) derben Prismen vom Schmelzpunkt 63-64°.

b) 2-Phenyl-4-(3-methoxy-4-benzyloxy-benzal)-oxazon-(5):

Das Azlaktone wurde nach einer Vorschrift von R. DOUGLAS (Lit. 63) dargestellt: 65.0 g (0.268 Mol) Benzylvanillin, 48.0 g (0.268 Mol) Hippursäure und 91.0 ml Essigsäureanhydrid wurden bis zur klaren Lösung am Dampfbad erhitzt und dann mit 22.0 g pulverisiertem, wasserfreien Natriumacetat versetzt. Nach kurzer Zeit erstarrte die rote Lösung zu einem gelben Brei, der noch 30 Minuten am Wasserbad erhitzt wurde. Nach dem Abkühlen wurde mit kaltem Alkohol durchgerührt und abfiltriert. Der Niederschlag wurde wiederholt mit kaltem Wasser, dann mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 84.5 g (82% d.Th.). Die aus Eisessig umkristallisierten gelben Nadeln zeigten einen Schmelzpunkt von 195-196° (195-196°, Lit. 63).

c) 4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure:

70.0 g des obigen Azlaktone wurden mit 200 g Ba(OH)₂ in 700 ml Wasser und 100 ml Alkohol 4 Tage am Rückflusskühler gekocht. Anschliessend wurde das feste Bariumsalz der Brenztraubensäure abfiltriert und mit Wasser gewaschen; Bariumbenzoat blieb in Lösung. Beim Zerlegen des Bariumsalzes mit verdünnter HCl bei 40° entstand praktisch reine 4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenylbrenztraubensäure:

47.0 g (88% d.Th.) vom Schmelzpunkt 178-179°. Aus Eisessig umkristallisiert erhielt man farblose Nadeln. Zur Analyse wurde das Präparat viermal aus Eisessig umkristallisiert. Schmp.: 179-180°.

3.296 mg Substanz	8.140 mg CO ₂	1.593 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₁₆ O ₅ (300.31)	Ber. C 68.06	H 5.38
	Gef. C 67.39	H 5.41

7. 4-Chlor-phenyl-brenztraubensäure

a) 2-Phenyl-4-(4-chlor-benzal)-oxazolone-(5):

In Analogie zur Vorschrift von F. MAUTHNER (Lit. 56) wurde das nachfolgende Azlaktone dargestellt: 14.0 g (0.1 Mol) p-Chlorbenzaldehyd, 17.9 g (0.1 Mol) Hippursäure und 8.5 g Natriumacetat wurden mit 34.2 g Essigsäureanhydrid 5 Stunden am Wasserbad erhitzt. Der anfangs feste, farblose Kuchen wurde dabei intensiv gelb; nach Versetzen mit Wasser wurden die Kristalle abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute: 19.5 g (70% d.Th.) Schmp. 193-194°. Es wurde aus Xylol umkristallisiert, die hellgelben Nadeln sind in Wasser, Äther und Petroläther unlöslich.

b) N-Benzoylamino-4-chlorphenyl-acrylsäure:

18.0 g (0.064 Mol) obigen Azlaktone wurden mit 6.0 g KOH in 120 ml Wasser kurze Zeit erhitzt, bis klare Lösung eingetreten war. Nach Filtrieren wurde mit 250 ml Wasser siedend heiss verdünnt und mit etwas mehr als der berechneten Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt. Nach Abkühlen wurde der entstandene farblose Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Zur Reinigung wurde in 150 ml Alkohol gelöst, filtriert und in der Hitze mit der gleichen Menge Wasser versetzt, worauf nach kurzer Zeit ein farbloser, dicker Niederschlag ausfällt. Nach Filtrieren und Waschen mit Äther 14.0 g farblose Drusen aus 50proz. Alkohol mit Schmp. 213-214°. (92% d.Th.). Die Substanz ist in Wasser, Äther und Chloroform schwer löslich, in Aceton leicht löslich.

c) p-Chlor-phenyl-brenztraubensäure:

Nach einer Arbeit von E. FREIDMANN u. C. MAASE (Lit. 64) wurden 14.0 g p-Chlor-benzoylamino-zimtsäure mit 6.0 g NaOH in 50 ml Wasser erhitzt, bis kein Ammoniak mehr entwich. Dann wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert.

Nach dem Abkühlen wurde die Benzoesäure abgesaugt und das Filtrat 3 Tage in den Eisschrank gestellt. Der abgeschiedene Niederschlag wurde dann nochmals

aus 50proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 6.4 g (70% d.Th.) farblose seicnglänzende Nadeln aus Alkohol. Schmp.: 188-189°.

8. p-Methyl-phenyl-brenztraubensäure

a) 2-Phenyl-4-(4-methyl-benzal)-oxazolon-(5):

In Anlehnung an Arbeiten von J. WAKEMAN u. H. D. DAKIN (Lit. 65) wurden 12.0 g (0.1 Mol) p-Tolualdehyd mit 17.9 g (0.1 Mol) Hippursäure und 8.5 g wasserfreiem Natriumacetat unter Zusatz von 34.0 g Essigsäureanhydrid am Wasserbad erhitzt. Es schied sich nach kurzer Zeit ein intensiv gelber Niederschlag ab. Nach Absaugen wurde aus Alkohol umkristallisiert und man erhielt 18.5 g (70% d.Th.) gelbe Nadeln. Schmp.: 139-140°.

b) N-Benzoylamino-4-methylphenyl-acrylsäure:

13.2 g (0.05 Mol) obigen Azlaktons wurden mit 4.0 g KOH in 70 ml Wasser erhitzt, bis klare Lösung eingetreten war. Darauf wurde filtriert und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, worauf ein dicker, farbloser Niederschlag ausfiel, der abgesaugt und getrocknet wurde. Umkristallisation aus abs. Alkohol ergab farblose Nadeln vom Schmp.: 219-221°. Ausbeute: 12.8 g (91% d.Th.).

c) p-Methyl-phenyl-brenztraubensäure:

13.1 g (0.05 Mol) des unter a) hergestellten Azlaktons des p-Tolualdehyd wurden mit 170 ml 33proz. Natronlauge 1 Stunde unter Rückfluss gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwich. Nach Abkühlen wurde mit konz. HCl angesäuert und die sofort ausfallende Benzoesäure abfiltriert. Das Filtrat wurde in den Eisschrank gestellt und nach langem Stehen schieden sich farblose Nadeln ab. Ausbeute: 6.3 g (68% d.Th.) farblose Nadeln, die aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurden. Schmp.: 177-178°, (Lit.: Schmp. 178-180°, Lit. 65). Die Substanz ist löslich in Alkohol und Äther.

9. N-Benzoylamino-4-dimethylamino-phenyl-acrylsäure

a) 2-Phenyl-4-(p-dimethylamino-benzal)-oxazolon-(5):

7.5 g (0.05 Mol) p-Dimethylamino-benzaldehyd wurden mit 9.0 g Hippursäure und 4.3 g wasserfreiem Natriumacetat unter Zugabe von 20 ml Essigsäureanhydrid am Wasserbad erhitzt. Das Gemisch wurde nach einigen Minuten tiefrot und bildete einen dicken Brei. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den anderen Azlaktonen mit Wasser, indem die Substanz unlöslich ist. Umkristallisiert wurde aus Eisessig: 12.7 g (80% d.Th.) tiefrote Nadeln mit Schmp. 201-202°.

3.231 mg Substanz	8.699 mg CO ₂	1.509 mg H ₂ O
3.443 mg Substanz	24°/725 mm	0.294 ml N ₂
C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₂ (292.32)	Ber. C 73.95	H 5.52 N 9.58
	Gef. C 73.47	H 5.22 N 9.36

b) N-Benzoylamino-4-dimethylaminophenyl-acrylsäure:

5.0 g des obigen Azlaktone (17.0 mmol) wurden mit 2.0 g KOH und 30 ml Wasser erhitzt. Die vollständige Lösung der Substanz trat erst nach 10 Stunden ein und man erhielt eine orangefarbene Lösung, die mit verdünnter HCl angesäuert wurde. Am Neutralpunkt fiel ein gelber Niederschlag aus. Ausbeute: 3.6 g (68% d.Th.) gelbe Prismen, die nach Umkristallisation aus Alkohol bei 218-220° schmolzen.

3.489 mg Substanz	8.931 mg CO ₂	1.779 mg H ₂ O
4.592 mg Substanz	24°/730 mm	0.374 ml N ₂
C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ (310.34)	Ber. C 69.66	H 5.85 N 9.03
	Gef. C 69.85	H 5.71 N 8.99

10. α-Oximo-β(4-oxy-3-methoxy-phenyl)-brenztraubensäure

a) Vanillin-rhodanin:

In Anlehnung an Literaturarbeiten (Lit. 66) wurden 30.4 g (0.2 Mol) Vanillin, 26.6 g (0.2 Mol) Rhodanin und 45.0 g wasserfreies Natriumacetat mit 60 ml Essigsäureanhydrid 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde in 1 Ltr. Wasser eingegossen und 2 Stunden gerührt. Nach dem Absaugen wurde der gelbe Niederschlag gut mit Wasser gewaschen und i.V. getrocknet. Ausbeute: 48.7 g (92% d.Th.) gelbe Nadeln aus Aceton. Schmp. 221-222°. Zur Analyse wurde viermal aus Aceton umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

3.621 mg Substanz	6.609 mg CO ₂	1.082 mg H ₂ O
3.869 mg Substanz	24°/725 mm	0.179 ml N ₂
C ₁₁ H ₉ O ₃ S ₂ N (267.32)	Ber. C 49.42	H 3.39 N 5.24
	Gef. C 49.81	H 3.34 N 5.07

b) α-Thioketo-β(4-oxy-3-methoxy-phenyl)-brenztraubensäure:

26.7 g (0.1 Mol) Vanillin-rhodanin wurden bei 100° 45 Minuten mit 15proz. Natronlauge erhitzt. (150 ml). Die entstandene dunkelrote Lösung wurde auf -15° abgekühlt und durch Zugabe von 10% HCl rasch angesäuert. Die Temperatur

soll dabei nicht über 0° steigen. Die Kristallisation des Produktes war nach 30 Minuten bei -15° beendet. Man saugte ab, wusch mit Wasser nach und trocknete die Substanz: 21,5 g orangefarbene Substanz (95% d.Th.) mit Schmp. 158-169°. Umkristallisation aus verdünntem Methanol ergab hellgelbe Körnchen vom Schmelzpunkt 187-189°. Zur Analyse wurde viermal aus Methanol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

4.418 mg Substanz	8.606 mg CO ₂	1.641 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₀ O ₄ S (226.25)	Ber. C 53.09	H 4.46
	Gef. C 53.16	H 4.16

c) α -Oximo- β -4-oxy-3-methoxy-phenyl-brenztraubensäure:

9,6 g Hydroxylamin-chlorhydrat wurden in 8,6 ml Wasser mit 3,5 g Natrium in 450 ml abs. Äthanol behandelt. Nach Abfiltrieren wurde die freie Base mit 10,0 g obiger Thioketosäure 60 Minuten am Dampfbad erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.V. unterhalb 50° (CO₂) wurde der Rückstand in 5proz. Natronlauge (80 ml) gelöst, filtriert, auf -15° abgekühlt und mit 10proz. HCl angesäuert: 8,7 g (96% d.Th.) gelbliche Platten mit Rohschmelzpunkt 144-150°. Reinschmp.: 149-150° nach Umkristallisation aus Wasser. Zur Analyse wurde viermal umgelöst.

4.159 mg Substanz	8.155 mg CO ₂	1.777 mg H ₂ O
4.381 mg Substanz	25°/723 mm	0.254 ml N ₂
C ₁₀ H ₁₁ O ₅ N (225.20)	Ber. C 53.33	H 4.92 N 6.22
	Gef. C 53.51	H 4.78 N 6.32

11. 3-Methoxy-4-oxy-phenylalanin

a) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-acrylsäure:

19,0 g (0,05 Mol) 2-Phenyl-4(3'-methoxy-4'-benzyloxy-benzal)-oxazol-5 (S. 53) wurden in 100 ml 2n Natronlauge und mit 200 ml Wasser 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Innerhalb dieser Zeit war die Substanz in Lösung gegangen; nach Erkalten wurde die erkaltete Lösung filtriert und mit verdünnter HCl angesäuert. Man erhielt einen gelben Niederschlag vom Schmelzpunkt 195-197°. Ausbeute: 17,9 g (90% d.Th.). Die Umkristallisation aus Eisessig ergab 15,4 g hellgelbe Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 204-209°.

b) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-oxy-phenyl)-propionsäure:

4,0 g (10 mMol) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-acrylsäure wurden in 10 ml 2n Natronlauge und 20 ml Wasser gelöst und mit Raney-Nickel

als Katalysator bei Zimmertemperatur unter Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme von 2 Mol wies auf eine Hydrogenolyse der Benzyläther-Gruppe. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Säure mit verdünnter HCl abgeschieden: 2.9 g (93 % d.Th.) farblose, feinkristalline Substanz vom Rohschmelzpunkt 156-157°.

3.13 g (0.01 Mol) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-oxy-phenyl)-acrylsäure wurden in 20 ml 2n Natronlauge gelöst, mit 10 ml Wasser verdünnt und unter Zugabe von Raney-Nickel als Katalysator bei Zimmertemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert, mit verdünnter HCl angesäuert und der farblose Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 2.78 g (88 % d.Th.) Rohschmp.: 158-161°. Umkristallisation aus Alkohol Wasser (1:1) erhöhte den Schmelzpunkt auf 162-163°.

c) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-oxy-phenyl)-acrylsäure:

14.75 g (0.05 Mol) 2-Phenyl-4-(3'-methoxy-4'-oxy-benzal)-oxazol-5 wurden in 100 ml 2n Natronlauge und 200 ml Wasser 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die entstandene, dunkelrote Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 11.9 g (76 % d.Th.) farblose Nadeln aus Alkohol. Schmp.: 209-211°.

d) 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure-oxim:

10.0 g (0.33 Mol) 3-Methoxy-4-benzyloxy-phenyl-brenztraubensäure wurden mit 10.0 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 40.0 g KOH in 200 ml abs. Alkohol 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Eingiessen in 1 Ltr. Wasser wurde filtriert und mit konz. HCl angesäuert, der farblose Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Umkristallisieren aus verdünntem Methanol ergab 9.1 g (90 % d.Th.) farblose Kristalle. Schmp.: 142-143°.

e) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-benzyloxy-phenyl)-propionsäure:

945 mg (3 mMol) α -Benzamino- β -(3-methoxy-4-oxy-phenyl)-propionsäure wurden mit 1.0 g K_2CO_3 und 0.5 ml Benzylchlorid in 50 ml abs. Alkohol 4 Stunden geschüttelt. Nach Eingiessen in 100 ml Wasser wurde der Alkohol i.V. abgezogen und die klare Lösung mit Eisessig neutralisiert. Dabei kristallisierte ein Niederschlag aus, der abfiltriert und getrocknet wurde. Umkristallisation aus verdünntem Alkohol ergab 0.645 mg farblose Kristalle. Rohschmp.: 137-149°. Reinschmp.: 160-162°.

f) 3-Methoxy-4-oxy-phenylalanin-chlorhydrat:

6.3 g (20 mMol) des unter d) hergestellten Oxims wurden in 15 ml 2n Natronlauge gelöst und unter Zusatz von Raney-Nickel als Katalysator bei Zimmertemperatur und unter Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde abfiltriert und mit verd. HCl neutralisiert. Nach einiger Zeit schieden sich derbe farblose Prismen ab. Ausbeute: 3.3 g (81% d.Th.) Schmp.: 246-248.5°.

V. Versuche zur Einführung der Carboxylgruppe in das synthetische pentacyclische System

1) 2,3-Dimethoxy-benzoesäure aus Veratrol.

In Anlehnung an Vorschriften von G. WITTIG (Lit. 43) u. H. GILMAN (Lit. 44) wurden 3.45 g (25 mMol) Veratrol (über Natrium destilliert, Sdp. 96-97°/10 Torr) in einem 3-Halskolben in 60 ml abs. Äther vorgelegt und unter Rühren mit 25 ml Phenyllithium (1 ml = 1.1 mMol) versetzt. Es trat sofort eine Trübung ein. Nach beendetem Eintropfen wurde noch 48 Stunden am Rückflusskühler gekocht und über Nacht stehen gelassen. Durch Aufgiessen auf festes, rasch gepulvertes CO₂ in 200 ml Äther und festes Umrühren wurde die Lithiumverbindung carboxyliert. Nach Erwärmen auf Zimmertemperatur wurde mit verdünnter HCl angesäuert, die wässrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und noch zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden auf 150 ml eingeeengt und mit 50 ml 2n Natronlauge ausgeschüttelt. Beim Ansäuern der alkalischen Phase mit konz. HCl entstand eine milchige Trübung, die sich nach 24 Stunden in kleinen Tröpfchen am Boden abgesetzt hatte; beim Anreiben erstarrte das Öl. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 1.37 g (68% d.Th.) Rohprodukt vom Schmelzpunkt 108 bis 112°. Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle ergab schillernde, farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 115-117°. (Lit.: Schmp. 122°). Der mit 2n Natronlauge ausgeschüttelte Äther enthielt noch die Neutralanteile und gab bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum 1.94 g Veratrol zurück.

2) Umsetzung von 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban mit Phenyllithium.

1.002 g (3 mMol) 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban wurden mit 25 ml Phenyllithium (1 ml = 1.1 mMol) in Äther umgesetzt. Die Substanz wurde nicht in Äther zugetropft, da eine Lösung in Äther nicht zu erreichen war, sondern als feste Verbindung zugegeben. Nach 4-tägigem Rückflusskochen wurde wie oben carboxyliert und analog aufgearbeitet. Nach der Carboxylierung wurde der in 2n Natronlauge unlösliche Anteil gesammelt und getrocknet. Man erhielt 0.990 g des eingesetzten Materials zurück.

3) Bromierung von 17,18-Dimethoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimban.

Zu einer Lösung von 1.67 g (5 mMol) obiger Base in 15 ml Eisessig wurde eine heisse Lösung von 1.67 g (5.2 mMol) Pyridinhydrobromid-perbromid (Lit. 67) in 25 ml Eisessig zugegeben. Die klare gelbe Lösung trübte sich nach kurzer Zeit und schied einen dicken gelben Niederschlag aus, der sich nach Abkühlen im Eisbad noch vermehrte. Absaugen des Niederschlags und Trocknen lieferte 2.39 g gelbes Hydrobromid vom Schmelzpunkt 253-255°.

Nach Aufschlännen der Substanz in verdünntem Ammoniak wurde in Chloroform aufgenommen und nach Trocknen mit Kaliumcarbonat auf 40 ml eingengt. Im Eisschrank kristallisierten 1.485 g eines schwach gelben Niederschlags vom Rohschmelzpunkt 236-238° aus.

Umkristallisation aus Äthylenglykol ergab folgende Analysenwerte nach Trocknen i.V. bei 90°:

4.162 mg Substanz	9.361 mg CO ₂	1.970 mg H ₂ O
4.202 mg Substanz	22°/716 mm	0.272 ml N ₂
C ₂₁ H ₂₁ O ₂ N ₂ Br (413.31)	Ber. C 61.03	H 5.12 N 6.78
	Gef. C 61.38	H 5.30 N 7.06

4) 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5) (Lit. 45).

a) 2-Phenyl-4-äthoxymethylen-oxazolon-(5) :

72.0 g (0.4 Mol) Hippursäure, 60.0 g (0.4 Mol) ortho-Ameisensäureäthylester und 80.0 g Essigsäureanhydrid wurden 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, (Ölbadtemperatur 140-150°), wobei sich das Reaktionsgemisch dunkelrot färbte. Danach wurden die niedrig siedenden Anteile möglichst rasch i.V. abdestilliert. (Endbadtemperatur 135°). Den dunkel gefärbten Kolbenrückstand mischte man in einer Porzellanschale mit 50 ml Alkohol und liess im Eisschrank erkalten. Die auskristallisierten rosa Nadeln wurden abfiltriert und mehrmals mit eiskaltem Alkohol gewaschen, bis dieser nahezu farblos ablief: Nach dem Trocknen 51.0 g (59% d.Th.) vom Schmelzpunkt 96-97°. Die Substanz ist genügend rein und braucht für die weitere Verarbeitung nicht umkristallisiert werden.

b) 2-Phenyl-4-oxymethylen-oxazolon-(5):

51.0 g des obigen Äthoxy-methylen-Körpers wurden mit 280 ml n/6 Natronlauge unter Rühren bei Zimmertemperatur verseift. Dauer 2 Stunden. Nachdem sich fast alles gelöst hatte, wurde abfiltriert und das Filtrat mit verdünnter HCl

angesäuert, wobei ein farbloser, voluminöser Niederschlag ausfiel. Man filtrierte und wusch den Niederschlag mehrmals mit Wasser. Der so gewonnene Körper darf nicht im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet werden. Es empfiehlt sich, den Stoff nach dem Abpressen mit Filterpapier auf dem Tonteller zu trocknen. Für die weitere Verarbeitung ist Umkristallisieren nicht notwendig. Ausbeute: 31.7 g (75% d.Th.) Schmp. 140-141°.

c) 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon- (5):

30.0 g des gut getrockneten Oxymethylen-oxazolons wurden mit 132 ml frisch gereinigtem Thionylchlorid auf dem Wasserbade erwärmt, bis alles gelöst war. Nachdem man möglichst rasch im Vakuum zur Trockne eingedampft hatte, wusch man den Kolbenrückstand mit wenig Äther und kristallisierte aus Cyclohexan um. Man erhielt so 26.7 g (81% d. Th.) schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 128-130°. Die Ausbeute ist beträchtlich von der Reinheit des verwendeten Thionylchlorids abhängig.

d) 2-Phenyl-4-(4-oxy-benzal)-oxazolon(5):

4.14 g (20 mMol) 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5) wurden mit 1.88 g (20 mMol) Phenol gemischt und mit 4.0 g AlCl_3 versetzt. Die Mischung färbte sich sofort dunkelrot und unter Hitzeentwicklung trat starke HCl -Entwicklung auf. Nach 2 Minuten Schütteln wurde in Eiswasser eingegossen. Der entstandene gelbe Niederschlag sowie ein rotbraunes Öl wurden vom Wasser abgetrennt und in Methanol aufgenommen. Nach Einengen der Lösung erhielt man nach einiger Zeit gelbe Nadeln mit einem Rohschmelzpunkt von 163-167°. Ausbeute: 2.05 g (77% d.Th.). Zur Analyse wurde die Substanz dreimal aus Methanol umkristallisiert und bei 100° i.V. getrocknet.

3.324 mg Substanz	8.810 mg CO_2	1.148 mg H_2O
3.225 mg Substanz	24°/724 mm	0.157 ml N_2
$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$ (265.26)	Ber. C 72.44	H 4.18 N 5.28
	Gef. C 72.33	H 3.86 N 5.33

e) Umsetzung von m-Oxy-benzoesäure-methylester mit 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5):

4.14 g (20 mMol) 2-Phenyl-4-chlormethylen-oxazolon-(5) wurden in 10 ml Nitromethan gelöst und mit 3.04 g (20 mMol) m-Oxy-benzoesäure-methylester, gelöst in 5 ml Nitromethan, versetzt. Bei Zugabe von 4.0 g AlCl_3 in 5 ml Nitromethan trat Dunkelfärbung der Mischung ein und geringe Wärmeentwicklung. Nach 10 Minuten auf dem Wasserbad wurde das Nitromethan i.V. abgezogen.

Dann wurde in Eiswasser gegossen und mit Äther und Methanol extrahiert, nachdem mit verdünnter HCl angesäuert worden war. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man ein rotbraunes Öl, das mit den verschiedensten Lösungsmitteln nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

5. 3- und 5-Nitro-o-toluylsäure-methylester.

a) o-Toluylsäure-methylester:

27.2 g (0.2 Mol) o-Toluylsäure (Lit. 68) wurden mit 20 ml Methanol und 60 ml Äthylenchlorid unter Zusatz von 3 ml konz. Schwefelsäure 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde die wässrige Schicht abgetrennt, die organische Phase mit Natriumbicarbonat durchgeschüttelt und abdestilliert. Bei 90-92° gingen 23.6 g (79% d.Th.) farbloses Öl über.

Aus der wässrigen Phase wurden durch Ansäuern etwas unveresterte Toluylsäure zurückgewonnen.

b) 3- und 5-Nitro-o-toluylsäure-methylester:

25.0 g (0.167 Mol) o-Toluylsäure-methylester wurden in 100 ml rauchende Salpetersäure bei 0° eingetropft. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Eis und Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Rohausbeute: 31.0 g (96% d.Th.). Nach Umkristallisieren des Rohproduktes vom Schmelzpunkt 39-43° erhielt man lichtgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 63-65° und farblose Prismen vom Schmelzpunkt 67-68°. Die Nadeln sind die 3-Nitro-Verbindung.

6. 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylamino-acrylsäure:

a) Acetvanillin:

Nach einer Vorschrift von K. H. SLOTTA u. F. LAUERSEN (Lit. 47) wurden 15.2 g Vanillin in 55 ml 2n Natronlauge und 20 ml Wasser gelöst und mit 11 ml Essigsäureanhydrid in kleinen Anteilen unter Schütteln versetzt. Dabei fiel sofort Acetvanillin aus, das nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 0° abgesaugt wurde, dreimal mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute: 19.4 g (99% d.Th.). Schmp.: 74-75° (Lit.: Schmp. 75-77°).

b) 2-Nitro-acetvanillin:

Die von K. H. SLOTTA u. F. LAUERSEN (Lit. 47) beschriebene Nitrierung liess sich glatt reproduzieren. Aus Äther glänzende, hellgelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 86-87°.

c) 2-Nitro-acetvanillin-azlakton:

5.0 g 2-Nitro-acetvanillin, 3.75 g Hippursäure und 1.72 g Natriumacetat wurden mit 6.5 ml Essigsäureanhydrid 10 min am Dampfbad erhitzt und die entstandene dunkelrote Lösung in Eiswasser eingegossen. Der körnige rote Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Ausbeute: 7.6 g (95% d.Th.) gelbrote Blättchen aus Eisessig. Reinprodukt: 6.4 g mit Schmelzpunkt 165-166°.

3.940 mg Substanz	8.648 mg CO ₂	1.233 mg H ₂ O
3.696 mg Substanz	24°/728 mm	0.245 ml N ₂
C ₁₉ H ₁₄ O ₇ N ₂ (382.32)	Ber. C 59.69 H 3.69 N 7.32	
	Gef. C 59.90 H 3.50 N 7.15	

d) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylamino-acrylsäure:

3.5 g des obigen Azlaktons wurden in 2proz. Natronlauge (35 ml) gelöst, indem man die Suspension unter Rückfluss 30 Minuten erhitzte. Nach Filtrieren wurde mit 10proz. HCl angesäuert, der hellbraune Niederschlag abfiltriert: 2.5 g (68% d.Th.) mit Rohschmelzpunkt 185-188°. Aus verdünntem Methanol erhielt man 2.2 g farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 190.5 -191.5°.

4.098 mg Substanz	8.584 mg CO ₂	1.411 mg H ₂ O
4.751 mg Substanz	24°/724 mm	0.332 ml N ₂
C ₁₇ H ₁₄ O ₇ N ₂ (358.30)	Ber. C 56.98 H 3.93 N 7.89	
	Gef. C 57.16 H 3.85 N 7.65	

e) Versuche zur Spaltung von 2-Phenyl-4-(2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenyl)-oxazolone-(5):

1. 10.0 g obigen Azlaktons wurden mit 50 ml Propanol und 100 ml 7n HCl unter Rückfluss 15 Stunden gekocht. Es bildete sich eine dunkle Lösung, die abfiltriert wurde. Nach Extraktion mit Äther und Abdestillieren erhielt man einen nicht zur Kristallisation zu bringenden dunklen Schlamm. Alle Versuche zur Kristallisation waren ergebnislos.
2. Die übliche Spaltung des Azlaktons mit 35proz. NaOH oder 50proz. Schwefelsäure ergab nur eine Öffnung des Laktoneinges, aber nicht die gewünschte substituierte Phenyl-brenztraubensäure.
3. 10.0 g obigen Azlaktons wurden mit der 10fachen Menge etwa 7n wässriger alkoholischer HCl (1:2) im Einschlussrohr auf 100° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser versetzt, mit Äther intensiv extrahiert und der Äther anschließend mit 10n Natronlauge unter Eiskühlung 6-8mal durchgeschüttelt,

bis sich die NaOH nicht mehr färbte. Dann wurde $\frac{1}{2}$ Stunde stehen gelassen und mit Schwefelsäure angesäuert. Extraktion mit Äther und Abdestillieren ergab ein schmutzig gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

7. α -Thioketo- β -2-nitro-3-methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure:

a) 2-Nitro-acetvanillin-rhodanin:

10.0 g 2-Nitro-acetvanillin, 6.3 g Rhodanin und 10.6 g Natriumacetat wurden mit 28 ml Eisessig im Ölbad 10 Minuten auf 115° erhitzt. Die klare, dunkelrote Lösung wurde in viel Wasser eingegossen und 90 Minuten gerührt. Der braune Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Kochen mit Aktivkohle in Methanol betrug die Rohausbeute 14.7 g (99% d.Th.). Nach Umkristallisation aus Methanol erhielt man 9.4 g (66% d.Th.) dunkelgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt $201-202^\circ$.

3.475 mg Substanz	5.456 mg CO ₂	0.787 mg H ₂ O
4.143 mg Substanz	24°/719 mm	0.352 ml N ₂
C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₅ S ₂ (312.32)	Ber. C 42.30	H 2.58 N 8.97
	Gef. C 42.85	H 2.53 N 9.24

b) α -Thioketo- β -(2-nitro-3-methoxy-4-oxy-phenyl)-brenztraubensäure:

1.5 g 2-Nitro-acetvanillin-rhodanin wurden in 10 ml 15proz. Natronlauge 1 Stunde am Wasserbad erhitzt. Anschliessend wurde die Lösung auf -15° gekühlt und mit 10proz. HCl angesäuert, wobei ein zunächst flockiger Niederschlag ausfiel, der später kristallisierte: 700 mg (48% d.Th.) mit Rohschmelzpunkt 195° (Z). Nach Umkristallisation aus Eisessig erhielt man lichtgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt $210-212^\circ$.

3.992 mg Substanz	6.324 mg CO ₂	1.205 mg H ₂ O
3.612 mg Substanz	25°/723 mm	0.170 ml N ₂
C ₁₀ H ₈ O ₆ NS (271.25)	Ber. C 43.28	H 3.34 N 5.16
	Gef. C 43.23	H 3.38 N 5.13

Der nachfolgende Schritt, die Spaltung zur 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenyl-brenztraubensäure gelang trotz zahlreicher Versuche leider nicht.

8. 2-Amino-3,4-dimethoxy-benzylalkohol.

a) 2-Nitro-vanillin:

In Anlehnung an eine Vorschrift von R. PSCHORR u. C. SUMULEANU (Lit. 48) wurden 23.9 g (0.1 Mol) 2-Nitro-acet-vanillin in 200 ml Wasser und 150 ccm 2n

Natronlauge auf dem Wasserbad erwärmt. Ging dabei aber nicht alles in Lösung, so wurde der schwer lösliche Rückstand gesondert durch Erhitzen mit der etwa 10fachen Menge 2n Natronlauge auf dem Wasserbad gelöst. Die gesamte dunkelrote Lösung wurde auf 10-15° gekühlt und unter intensivem Rühren aus einem Tropftrichter, der unter die Oberfläche der Flüssigkeit ragte, verdünnte HCl eingetropft. Dabei schieden sich 19.2 g feine gelbliche Blättchen aus, die bei 128 bis 131° schmolzen (97% d. Th.). Umkristallisation aus Eisessig oder verdünntem Alkohol (50:50). Reinschmp.: 135-136°.

4.335 mg Substanz	7.733 mg CO ₂	1.408 mg H ₂ O
C ₈ H ₇ NO ₅ (197.14)	Ber. C 48.74	H 3.58
	Gef. C 48.68	H 3.63

b) 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzaldehyd:

Aus 19.7 g (0.10 Mol) 2-Nitro-vanillin wurden nach K. H. SLOTTA u. F. LAUERSEN (Lit. 47) 15.6 g der gelben Dimethoxy-Verbindung erhalten (74% d. Th.). Der Rohschmp.: 45-47° stieg nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser 1:1 auf 62-63°.

c) 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzylalkohol:

K. H. SLOTTA u. F. LAUERSEN (Lit. 47) reduzierten den Aldehyd mit Al-Äthylat in Benzol unter Abtreiben des Acetaldehyds. Folgende Variante erschien mir einfacher: 10.5 g (0.05 Mol) 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzaldehyd wurden mit 2.0 g Al-isopropylat und 80 ml Isopropylalkohol innerhalb von 20 Stunden ganz langsam destilliert, wobei die abdestillierte Menge jeweils durch frisches Isopropanol ergänzt wurde. Anschliessend wurde mit 2n Schwefelsäure zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Benzols erstarrte der Rückstand: 9.4 g (93% d. Th.) mit Schmelzpunkt 67-70°. Umkristallisation aus Methanol ergab einen Reinschmelzpunkt von 93-95°.

d) 2-Amino-3,4-dimethoxy-benzylalkohol:

2.13 g (10 mMol) 2-Nitro-3,4-dimethoxy-benzylalkohol wurden in 100 ml Methanol mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und unter Normaldruck katalytisch hydriert. Nach Abfiltrieren des Nickels wurde i.V. das Methanol abdestilliert, worauf ein farbloser Niederschlag ausfiel. Bei Luftzutritt färbte sich dieser Niederschlag jedoch sofort dunkel. Die Substanz wurde daher in Methanol aufgenommen und mit methanolischer HCl versetzt, worauf ein dicker, farbloser Niederschlag ausfiel. Nach Absaugen und Trocknen erhielt man 1.95 g (89% d. Th.) vom Schmelzpunkt 210-212°.

9. 2-Amino-3-methoxy-4-oxy-phenylelessigsäure.

a) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylalkohol:

23.9 g (0.1 Mol) 2-Nitro-3-methoxy-4-acetoxy-benzaldehyd wurden mit 10.0 g Al-isopropylat und 225 ml Isopropanol im Ölbad (95-105°) über eine Kolonne ganz langsam abdestilliert. Innerhalb von 20 Stunden wurden 200 ml Isopropanol mit dem gebildeten Aceton abdestilliert und dieselbe Menge frischen Isopropanols durch einen Tropftrichter zugegeben. Anschliessend wurde die Hauptmenge des Isopropanols abdestilliert und der Rückstand in Eiswasser eingegossen und mit 20 ml Schwefelsäure und 150 ml Wasser angesäuert. Nach gründlicher Extraktion mit Benzol und Abziehen des Lösungsmittels erstarrte der Rückstand im Kolben: 18.8 g (94% d.Th.) vom Rohschmelzpunkt 91-95°. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser (1:1) ergab gelbe derbe Kristalle vom Schmp. 109.5-111°. Auch aus Benzol ist die Substanz umkristallisierbar. Die Analyse ergab, dass die Oxy-Gruppe noch acetyliert war.

4.284 mg Substanz	22°/728 mm	0.222 ml N ₂
C ₁₀ H ₁₁ O ₆ N (241.20)	Ber. N 5.80	Gef. N 5.74

b) 2-Amino-3-methoxy-4-oxy-benzylalkohol:

1.99 g (10 mMol) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylalkohol wurden in 100 ml Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert und i.V. das Methanol abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit methanolischer HCl versetzt und abermals vom Lösungsmittel befreit. Die Ausbeute an farblosem Pulver betrug 1.75 g (86% d.Th.) mit Schmelzpunkt 238-240° (Z). Die Isolierung des freien Amins gelang nicht.

c) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylchlorid:

9.97 g (0.05 Mol) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylalkohol wurden in 100 ml reiner konz. HCl suspendiert und 10 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach 3 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur erhielt man einen Brei aus feinen, gelben Nadeln, die nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen einen Rohschmelzpunkt von 78-80° zeigten. Ausbeute: 10.2 g (94% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Benzol wurde ein Schmelzpunkt von 92-93.5° erreicht.

d) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylbromid (Lit. 47):

9.97 g (0.05 Mol) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylalkohol wurden in 50 ml 48proz. HBr suspendiert. Nach kurzer Zeit wurde klare orangefarbene Lösung

erzielt und nach einer Stunde war ein fester, gelber Niederschlag entstanden. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen erhielt man eine Rohausbeute von 12.8 g (98% d.Th.) gelbe Nadeln mit Rohschmelzpunkt von 107-109°. Umkristallisation aus Benzol ergab einen Schmelzpunkt von 110-112°.

e) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylcyanid (Lit. 47):

8.68 g (40 mMol) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylchlorid wurden in 100 ml Methanol mit 3.5 g Natriumcyanid in 5 ml Wasser 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Lösung färbte sich allmählich dunkelbraun und wurde nach Beendigung der Reaktion unter Rühren in 200 ml Wasser eingegossen. Nach Ansäuern mit verdünnter HCl wurde ausgeäthert, die Ätherauszüge mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther anschliessend abdestilliert. Der Rückstand erstarrte und die Rohausbeute betrug 8.1 g (93% d.Th.). Umkristallisation aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle ergab feine, gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 121-122°.

Die Ausbeute an 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylcyanid aus 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylbromid betrug 91% d.Th. Aus 2.62 g (10 mMol) obigen Bromids erhielt man 1.89 g obigen Benzylcyanids. Die Darstellung erfolgte wie bei der Verwendung des Chlorids.

f) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylelessigsäure (Lit. 47):

In Anlehnung an eine Vorschrift von K. H. SLOTTA u. F. LAUERSEN (Lit. 47) wurde die Lösung von 6.24 g (30 mMol) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-benzylcyanid in 80 ml trockenem Äther mit 2 ml Methanol versetzt und mit trockenem HCl-Gas bei 0° gesättigt. Nach mehrstündigem Stehen fiel der salzsaure Iminoäther in Form feiner, farbloser Nadeln aus, die abgesogen, mit einigen ml abs. Äther gewaschen und über Calciumoxyd getrocknet wurden. Ausbeute: 6.4 g (77% d.Th.) Schmp.: 124-125°.

5.52 g (20 mMol) Iminoäther-hydrochlorid wurden in 150 ml Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich der Phenylelessigsäure-methylester erst als milchige Trübung, dann in gelben Tröpfchen abschied. Nach Zusatz von 25 ml konz. HCl wurde das Gemisch noch 2 Stunden auf dem Drahtnetz zum lebhaften Sieden erhitzt, wobei sich allmählich das Öl löste.

Die klare heisse Lösung wurde filtriert, kurz mit Aktivkohle aufgeköcht und abfiltriert. Nach einigem Stehen schieden sich schmale, gelbe Prismen ab, die abgesogen und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen wurden. Die Ausbeute an sofort reiner Säure betrug 4.32 g (95% d.Th.) mit einem Schmelzpunkt von 155-156°. Die Umkristallisation erfolgte aus Wasser.

3.954 mg Substanz	6.923 mg CO ₂	1.457 mg H ₂ O
4.478 mg Substanz	22°/ 727 mm	0.242 ml N ₂
C ₉ H ₉ O ₆ N (227.17)	Ber. C 47.58 H 3.99 N 6.16	
	Gef. C 47.78 H 4.12 N 5.98	

g) 2-Amino-3-methoxy-4-oxy-phenyl-essigsäure:

681 mg (3 mMol) 2-Nitro-3-methoxy-4-oxy-phenylessigsäure wurden in 30 ml dest. Methanol unter Zusatz von Raney-Nickel als Katalysator bei Normaldruck und Zimmertemperatur hydriert. Nachdem die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i.V. abgezogen, wobei sich farblose Nadeln abschieden. Rohausbeute: 489 mg (83 % d. Th.) Rohschmp.: 155-156°.

h) 2-Nitro-3-methoxy-4-benzyloxy-benzaldehyd:

19.7 g (0.1 Mol) 2-Nitro-vanillin wurden mit 13.8 g (0.1 Mol) trockenem Kaliumcarbonat und 14.4 ml = 15.8 g (0.125 Mol) Benzylchlorid in 100 ml abs. Alkohol unter Rückfluss gekocht. Nach 5 Stunden wurde die dunkelbraune Lösung abgekühlt und vom Kaliumcarbonat filtriert. Anschliessend wurde der Alkohol abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 24.4 g (85 % d.Th.) blassgelbe, derbe Prismen, die bei 107.5-108.5° schmolzen. Die Substanz ist aus Alkohol sehr gut umkristallisierbar.

VI. Weitere Modellsubstanzen

1) Tryptophylbromid

a) β -Indolylessigsäure-äthylester:

30.0 g (0.172 Mol) β -Indolylessigsäure (Lit. 49) wurden in 500 ml abs. Alkohol unter Zusatz von 10 ml HCl in abs. Alkohol 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung färbte sich gleich nach Zusatz der Säure schwach rosa und diese Farbe blieb bis zum Schluss erhalten. Die alkoholische Lösung wurde dann mit 300 ml Wasser versetzt, mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und der Alkohol i.V. weitgehend abdestilliert. Ausbeute: 28.7 g (82 % d.Th.). Sdp. 160-162°/0.5 mm.

b) 2-(β -Indolyl-3)-äthanol (Tryptophol) (Lit. 10):

Die Lösung von 26.5 g (130 mMol) β -Indolyl-essigsäure-äthylester in 50 ml wasserfreiem Äther wurden tropfenweise zu einer Lösung von 6.2 g (125 % d.Th.)

LiAlH_4 in 163 ml Äther unter Rühren zugegeben. Anschliessend wurde noch 2 Stunden weitergerührt und dann das überschüssige LiAlH_4 durch Zugabe von 10 ml Wasser zersetzt. Durch Versetzen mit 100 ml 10proz. NaOH-Lösung wurden zwei Phasen erzielt, die getrennt wurden. Die wässrige Schicht wurde mehrmals gründlich mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte nach Trocknen mit Kaliumcarbonat abdestilliert. Der Rückstand gab bei der HV-Destillation 20,4 g (97% d.Th.) vom Sdp. $160-164^\circ/0.5$ Torr. Das erhaltene Öl erstarrte bald und zeigte einen Rohschmelzpunkt von $50-53^\circ$.

c) 2-(β -Indolyl)-äthylbromid (Tryptophylbromid):

16,1 g (0,1 Mol) Tryptophol wurden in 350 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit 9,5 g Phosphortribromid (35 mMol) umgesetzt (Lit. 31, 10). Ich erhielt 17,5 g (78% d.Th.) vom Rohschmelzpunkt $95-96^\circ$. Die Substanz ist sehr hitzeempfindlich.

2. 3-Hydroxymethyl-piperidin

a) Nikotinsäure-äthylester:

Nach einer Vorschrift von S. M. ELVAIN u. W. R. ADAMS (Lit. 69) wurden 50,0 g (0,405 Mol) Nikotinsäure mit $200 \text{ g} = 120 \text{ ml}$ Thionylchlorid übergossen und 2 Stunden unter Rückfluss am Wasserbad erhitzt, bis klare Lösung eingetreten war. Kurze Zeit später erstarrte der Kolbeninhalt vollständig und der Überschuss von Thionylchlorid wurde i.V. abgezogen. Der Rückstand wurde mit 100 ml abs. Alkohol 1 Stunde am Rückflusskühler gekocht. Anschliessend wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand mit 150 ml Benzol überschichtet und portionsweise mit 20proz. Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt, bis die wässrige Schicht alkalisch reagiert. Nach Trennung der Schichten wurde die wässrige Phase noch zweimal mit Benzol extrahiert und die vereinigten Benzolextrakte nach Trocknen mit Kaliumcarbonat vom Solvens befreit. Als Rückstand erhielt man ein dunkles Öl, das i.V. destilliert wurde. Ausbeute: 58,5 g (95% d.Th.) Sdp.: $70-73^\circ/0.6$ mm. Farbloses Öl, das beim Stehen allmählich gelb wurde.

b) Nipikotinsäure-äthylester:

30,2 g (0,2 Mol) Nikotinsäure-äthylester wurden bei einer Temperatur von $140-150^\circ$ unter einem Druck von 190-200 atü Wasserstoff in 200 ml Cyclohexan mit Raney-Nickel als Katalysator im Druckautoklaven hydriert. Nach einer Stunde war die Reaktion beendet und man erhielt nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels ein gelbliches Öl. Bei $104-105^\circ/10$ Torr gingen 27,8 g eines fast farblosen Öles über. (88% d.Th.); $n_D^{24} = 1.462$.

3.0 g (20 mMol) Nikotinsäure-äthylester wurden in 10 ml abs. Alkohol und 3 ml Eisessig mit 100 mg Platinoxid als Katalysator bei Zimmertemperatur und unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde mit methanolischer Kalilauge behandelt und mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.V. erhielt man ein gelbliches Öl, das im Wasserstrahlvakuum destilliert wurde. Ausbeute: 2.8 g (89% d.Th.) mit Sdp.: 103-105°/10 Torr.

c) 3-Hydroxymethyl-piperidin:

15.7 g (0.1 Mol) Nipekotinsäure-äthylester wurden in 50 ml abs. Äther gelöst und zu einer Lösung von 2.5 g LiAlH_4 in 100 ml Äther zugetropft. Nach halbstündigem Rückflusskochen wurde mit einer geringen Wassermenge das überschüssige LiAlH_4 zerstört. Nach Zusatz von 50 ml Wasser wurde der Äther dekantiert, die wässrige Schicht abgesaugt und der Rückstand in 100 ml Methanol suspendiert. Diese Mischung wurde mit CO_2 gesättigt und zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren wurde dieser Vorgang nochmals wiederholt und anschliessend die vereinigten Äther-Methanol-Extrakte i.V. abdestilliert (Lit. 70). Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach Abziehen des Lösungsmittels i.V. destilliert. Ausbeute: 9.5 g (83% d.Th.). Sdp.: 127-130°/10 Torr; $n_D^{20} = 1.4964$.

3) 3-(β -Hydroxyäthyl)-piperidin

a) 3-Acetylpyridin:

Nach einer Vorschrift von H. G. KOLLOFF u. J. H. HUNTER (Lit. 50) wurden zu 26.0 g (0.382 Mol) wasserfreiem Natriumäthylat unter Rühren eine Mischung von 37.7 g (0.25 Mol) Nikotinsäure-äthylester und 41.7 g (0.47 Mol) Essigester zugetropft. Nach 1stündigem Rühren war das Äthylat gelöst. Die Mischung wurde darauf 10 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Stehen über Nacht wurde mit 250 ml Wasser versetzt, der nichtverbrauchte Ester mit Äther extrahiert und der im Wasser gelöste Äther durch Erhitzen auf dem Dampfbad entfernt. Nach Abkühlen wurde mit 20 ml konz. HCl angesäuert und das sich abscheidende Öl durch Zugabe weiterer 80 ml konz. HCl in Lösung gebracht. Dabei trat spontane CO_2 -Entwicklung auf. Die salzsaure Lösung wurde 3 Stunden gekocht und nach Abkühlen mit festem Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Ausziehen der alkalischen Lösung mit Äther und Trocknen mit Kaliumcarbonat ergab nach Abdestillieren des Äthers ein dunkles Öl. Nach Destillation i.V. erhielt man 22.5 g (75% d.Th.) farbloses Öl mit einem Sdp. von 98-99°/10 mm.

b) Pyridyl-thioacet-morpholid:

In Anlehnung an eine Vorschrift von R. L. MALAN u. P. M. DEAN (Lit. 71) wurden 10.0 g (0.0825 Mol) 3-Acetyl-pyridin, 2.7 g (0.0835 Mol) Schwefel und 7.3 g (0.0835 Mol) Morpholin in einer Heizhaube 12 Stunden gelinde zum Sieden erhitzt. Die noch warme Lösung wurde unter Rühren auf ungefähr 100 g Eis gegossen. Nach Stehen im Eisschrank erstarrte das Öl zu einem kristallinen Niederschlag, der abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet wurde: 13.7 g (75% d.Th.) mit Rohschmelzpunkt 77-79°. Aus Äthanol kamen gelbe Nadeln mit Schmelzpunkt 79-80°.

c) Pyridyl-3-essigsäure-chlorhydrat:

11.0 g (0.05 Mol) Pyridyl-thioacet-morpholid wurden mit 4 g KOH in 50 ml 96proz. Äthanol 80 Stunden am Rückflusskühler in einer Heizhaube erhitzt. Anschliessend wurde die gelbbraune Lösung in 100 ml Wasser eingegossen und der Alkohol i.V. abgezogen. Nach Zugabe weiterer 50 ml Wasser wurde i.V. fast zur Trockne eingengt, mit konz. HCl angesäuert und das restliche Wasser i.V. abdestilliert. Der erhaltene gelbe Niederschlag wurde 3mal mit je 50 ml abs. Alkohol ausgekocht. Nach Einengen der Auszüge auf die Hälfte und Versetzen mit 2 Volumina Äther kristallisierten nach einiger Zeit 4.8 g (72% d.Th.) gelbliche Nadeln in Drusen aus. Schmelzpunkt 151-153° (Lit.:Schmp. 155°, Lit. 71).

d) Pyridyl-3-essigsäure-äthylester:

4.1 g (30 mMol) Pyridyl-essigsäure-chlorhydrat wurden mit 50 ml alkoholischer HCl 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde i.V. zur Trockne eingedampft und der farblose Rückstand mit Äther überschichtet und durch Natriumcarbonat zerlegt. Anschliessend wurde die wässrige Schicht nochmals mit Äther extrahiert. Der ölige Rückstand der Ätherlösung wurde bei 123-124°/11 Torr destilliert: 3.9 g (78% d.Th.) eines gelblichen Öles.

e) Piperidin-3-essigsäure-äthylester:

16.5 g (0.1 Mol) Pyridin-3-essigsäureäthylester wurden in 150 ml Cyclohexan und 20 ml Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator im Druckautoklaven bei 160° und 200 atm Wasserstoffdruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 2 Stunden beendet. Nach Abfiltrieren des Lösungsmittels vom Katalysator wurde i.V. eingengt. Die Destillation des Rückstandes i.V. ergab bei 110-115°/10 Torr 13.3 g eines farblosen Öles (78% d.Th.).

f) 3-(β -Hydroxyläthyl)-piperidin:

8.55 g (0.05 Mol) Piperidin-3-essigsäureäthylester wurden in 50 ml abs. Äther gelöst und zu einer Lösung von 1.52 g (0.04 Mol) LiAlH_4 zugetropft. Nach einer weiteren Stunde wurde mit Wasser zersetzt und, wie Seite 81 für die Hydroxymethyl-Verbindung beschrieben, aufgearbeitet: Man erhielt 4.8 g (75% d.Th.) farbloses, viskoses Öl bei 137-140°/10 Torr.

4) N-(Tryptophyl)-3-hydroxymethyl-piperidin

2.24 g (10 mMol) Tryptophylbromid wurden in 30 ml abs. Benzol mit 3.45 g (30 mMol) β -Piperidylcarbinol versetzt. Nach 3 Tagen Stehen bei Zimmertemperatur hatte sich am Boden des Gefäßes ein gelbes, viskoses Öl abgeschieden. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit NH_3 -haltigem Wasser durchgeschüttelt, um das überschüssige, leicht wasserlösliche β -Piperidylcarbinol zu entfernen. Das Öl wurde in Methylenchlorid aufgenommen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.V. blieb ein gelbbraunes Harz zurück, das beim Anreiben, bzw. Durchschütteln mit Äther eine kristalline, gelbliche Masse ergab. Nach Absaugen des Äthers und Nachwaschen erhielt man 2.1 g fast farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 125-127°. Die Umkristallisation aus Äther führte zu farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 126-127°.

4.161 mg Substanz	11.36 mg CO_2	3.23 mg H_2O
4.265 mg Substanz	21°/715 mm	0.421 ml N_2
$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O N}_2$ (258.35)	Ber. C 74.38 H 8.69 N 10.84	
	Gef. C 74.50 H 8.58 N 10.54	

Die Lösung der Base in Methanol wurde mit methanolischer Pikrinsäure versetzt; orangefarbene Prismen vom Rohschmelzpunkt 170-173°. Umkristallisation aus Aceton-Methanol ergab einen Reinschmelzpunkt 177-178°.

5) Trimethoxybenzoesäureester des N-(Tryptophyl)-3-hydroxymethyl-piperidin

1.29 g (5 mMol) N-(Tryptophyl)-3-hydroxymethyl-piperidin wurden in 5 ml abs. wasserfreiem Pyridin mit 1.5 g (6.5 mMol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 5 ml Pyridin, unter Eiskühlung vermischt. Beim Zusammen-giessen trat Erwärmung ein und die Lösung färbte sich dunkelrot. Nach 12 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wurde in 100 ml Eiswasser eingegossen und mit 15 ml konz. Ammoniak versetzt. Es schied sich ein rotes Öl ab, das in Methylenchlorid aufgenommen wurde. Nach Absaugen des Lösungsmittels i.V. wurde der zurückbleibende rote Lack im HV destilliert. Man erhielt bei

210-230°/0.001 Torr 760 mg glasig erstarrtes, gelbes Harz. Nach längerem Stehen in verdünntem Methanol erhielt man feinkörnige Prismen vom Rohschmelzpunkt 155-158.5°. Reinschmp.: 160-161°.

4.226 mg Substanz	10.33 mg CO ₂	2.83 mg H ₂ O
4.412 mg Substanz	24°/726 mm	0.241 ml N ₂
C ₂₆ H ₃₂ O ₅ N ₂ (452.53)	Ber. C 66.36 H 7.28 N 6.19	
	Gef. C 66.64 H 7.49 N 6.00	

6) N-(Tryptophyl-)-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidin

In Analogie zur Darstellung der homologen Verbindung wurden 1.12 g (5 mMol) Tryptophylbromid in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst mit einer Lösung von 1.60 g (12.4 mMol) β-Piperidyläthanol in 5 ml Benzol zur Reaktion gebracht und wie Seite 83 aufgearbeitet. Nach einigem Stehen kristallisierten 1.22 g halbkugelige Drusen aus mit Rohschmelzpunkt 144-146°. Nochmaliges Umkristallisieren aus Äther ergab schwach gelbliche Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 146-147°. Ausbeute: 0.95 g.

4.153 mg Substanz	11.24 mg CO ₂	3.28 mg H ₂ O
4.197 mg Substanz	24°/728 mm	0.380 ml N ₂
C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂ (272.38)	Ber. C 74.95 H 8.88 N 10.28	
	Gef. C 73.86 H 8.84 N 9.97	

7) Trimethoxybenzoesäureester des N-(Tryptophyl-)-3-(β-hydroxyäthyl)-piperidin

817 mg (3 mMol) obiger Piperidinbase wurden in 6 ml wasserfreiem abs. Pyridin aufgenommen und mit 710 mg (3.1 mMol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, gelöst in 5 ml Pyridin, unter Kühlung versetzt. Die Aufarbeitung wie Seite 83 ergab mit anschließender Destillation bei 220-235°/HV ein gelbes Harz; aus verdünntem Methanol kristallisierten nach einigen Tagen gelbliche Prismen aus. Ausbeute: 780 mg. Schmp.: 133-135°.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° i.V. getrocknet.

4.507 mg Substanz	24°/726 mm	0.255 ml N ₂
C ₂₇ H ₃₄ O ₅ N ₂ (466.56)	Ber. N 6.00	Gef. N 6.21

Literaturverzeichnis

- 1) L. SPIEGEL Chemiker-Ztg. 20, 970 (1896).
- 2) G. BARGER u. C. SCHOLZ Helv. chim. Acta 16, 1343 (1933).
- 3) G. HAHN u. W. STENNER Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 278 (1928).
- 4) G. HAHN, E. KAPPES u.
H. LUDEWIG Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 686 (1934).
F. MENDLIK u. F. P. WIBAUT Recueil Trav. chim. Pays-Bas 50, 91
(1931); 48, 191 (1929); 54, 85 (1935).
- 5) C. SCHOLZ Helv. chim. Acta 18, 923 (1935).
- 6) B. WITKOP Liebig's Ann. Chem. 554, 83 (1943).
R. B. WOODWARD u. B. WITKOP J. Amer. chem. Soc. 70, 2409 (1948);
70, 2617 (1948); 71, 2559 (1949).
Nature (London) 162, 155 (1948).
Angew. Chem. 68, 13 (1956).
- 7) R. B. WOODWARD
- 8) R. B. WOODWARD
- 9) T. A. GEISSMAN, H. HOCH-
MAN u. R. T. FUKUTO J. Amer. chem. Soc. 74, 3313 (1952) .
Dissertation München (1954).
- 10) E. MERGENTHALER
- 11) C. F. HUEBNER, H. B. Mac-
PHILLAMY, A. F. St. ANDRE J. Amer. chem. Soc. 77, 472 (1955);
u. E. SCHLITTLER ibid., 77, 1071 (1955).
- 12) I. H. SLATER, R. C. RATHBUN, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 88, 293 (1955).
F. G. HENDERSON u. N. NEUSS
- 13) E. HAACK, A. POPELAK, Naturwissenschaften 41, 214 (1954).
H. SPINGLER u. F. KAISER
- 14) F. M. MILLER u. M. S. WEINBERG Chem. and Engineer. News 1956, 4760.
- 15) A. REISSERT Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1030 (1897).
- 16) K. G. BLAIKIE u. W. H. PERKIN J. chem. Soc. (London) 125, 296 (1924).
jun.
- 17) E. FISCHER u. O. HESS Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 559 (1884).
- 18) C. NENITZESCU Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1063 (1925).
- 19) H. M. KISSMAN, D. W. FARNS-
WORTH u. B. WITKOP J. Amer. chem. Soc. 74, 3948 (1952).
- 20) A. ELLINGER Ber. dtsch. chem. Ges. 37 1801 (1904).
- 21) S. W. FOX u. M. W. BULLOCK J. Amer. chem. Soc. 73, 2756 (1951).
- 22) F. J. STEVENS u. S. W. FOX J. Amer. chem. Soc. 70, 2263 (1948).
- 23) M. M. RAPPORT J. biol. Chemistry 180, 961 (1949)
- 24) H. BURTON u. J. L. STOVES J. chem. Soc. 1937, 1726.
- 25) W. R. BOEHME J. Amer. chem. Soc. 75, 2502 (1953).
- 26) F. R. JAPP u. F. KLINGEMANN Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 549 (1888).

- 27) M. W. BULLOCK u. S. W. FOX J. Amer. chem. Soc. 73, 5155 (1951).
- 28) J. ALTSCHUL Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 1842 (1892).
- 29) H. FRANZEN u. M. SCHMIDT J. prakt. Chem. 96, 1 (1917).
- 30) W. O. KERMACK, W. H. PERKIN J. chem. Soc. 119, 1602 (1921).
jun. u. R. ROBINSON
- 31) T. HOSHINO u. K. SHIMODAIRA Liebigs Ann. Chem. 520, 19 (1935).
- 32) A. SCHOMER Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 205, 509 (1927).
- 33) P. KARRER u. R. SAEMANN Helv. chim. Acta 35, 1932 (1952).
- P. KARRER u. A. CHATTERJEE Helv. chim. Acta 33, 802 (1950).
- 34) G. HAHN, L. BÄRWALD, O. SCHALES u. H. WERNER Liebigs Ann. Chem. 520, 107 (1935).
- G. HAHN u. H. WERNER Liebigs Ann. Chem. 520, 123 (1935).
- G. HAHN u. H. LUDEWIG Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 203¹ (1934).
- 35) J. THESING u. F. SCHÜLDE Chem. Ber. 85, 324 (1952);
C. SCHÖPF u. J. THESING Angew. Chem. 63, 377 (1951).
- 36) H. KÜHN u. O. STEIN Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 567 (1937).
- 37) W. LOGEMANN, L. ALMIRANTE, L. CAPRIO u. A. MELI Chem. Ber. 88, 1952 (1955).
- 38) G. A. SWAN J. chem. Soc. 1950, 1534.
- 39) V. DEULOFEU u. G. MENDI- Z. physiol. Chem. 219, 233 (1933).
VELZUA Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2030 (1911).
- 40) A. PICTET u. T. SPENGLER J. chem. Soc. 1946, 617;
- 41) G. R. CLEMO u. G. A. SWAN J. chem. Soc. 1949, 1720.
- 42) W. A. RECKHOW u. D. S. J. Amer. chem. Soc. 74, 4960 (1952).
TARBELL Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 1197 (1940).
- 43) G. WITTIG u. G. FUHRMANN J. Amer. chem. Soc. 62, 1963 (1940).
- 44) H. GILMAN et al. Dissertation München (1955).
- 45) H. TAUL Recueil Trav. chim. Pays-Bas 20, 149 (1901).
- 46) V. SCHERPENZEL J. prakt. Chem. 139, 220 (1934).
- 47) K. H. SLOTTA u. F. LAUERSEN Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3405 (1899).
- 48) R. PSCHORR u. C. SUMULEANU J. Amer. chem. Soc. 70, 3770 (1948).
- 49) H. R. SNYDER u. F. J. PILGRIM J. Amer. chem. Soc. 63, 490 (1941).
- 50) H. G. KOLLOFF u. J. H. HUNTER Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4580 (1907).
- 51) F. RASCHIG J. chem. Soc. 1926, 357.
- 52) W. H. PERKIN jun. u. L. RUBENSTEIN Chem. Ztbl. 1939, II 628.
- 53) J. L. KNUNJANZ J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 (1950).
- 54) H. R. SNYDER u. F. X. WERBER

- 55) K. WARNAT Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2959 (1930).
56) F. MAUTHNER Liebigs Ann. Chem. 370, 368 (1909).
57) G. BARGER u. R. SILBERSCHMIDT J. chem. Soc. 133, 2919 (1928).
58) W. KROPP u. H. DECKER Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 1184 (1909).
59) R. D. HAWORTH, W. H. PERKIN
jun. u. J. RANKIN J. chem. Soc. 125, 1686 (1924).
60) E. ERLÉNMEYER jun. u.
J. T. HALSEY Liebigs Ann. Chem. 307, 138 (1899).
61) O. NEUBAUER u. K. FROMHERZ Z. physiol. Chem. 70, 326 (1910).
62) S. KOBAYASHI Chem. Ztbl. 1928, I 1028.
63) R. L. DOUGLAS J. chem. Soc. 1931, 2896.
64) E. FRIEDMANN u. C. MAASE Biochem. Z. 27, 97 (1910).
65) H. D. DAKIN J. biol. Chemistry 9, 151 (1911).
66) Ch. GRÄNACHER Helv. chim. Acta 5, 610 (1922).
67) C. DJERASSI u. C. R. SCHOLZ J. Amer. chem. Soc. 70, 417 (1948).
68) R. FITTIG u. P. BLER Liebigs Ann. Chem. 156, 231 (1870).
69) S. M. Mc ELVAIN u. W. R.
ADAMS J. Amer. chem. Soc. 45, 2738 (1923).
70) R. G. JONES u. E. C. KORNFELD J. Amer. chem. Soc. 73, 107 (1951).
71) R. L. MALAN u. P. M. DEAN J. Amer. chem. Soc. 69, 1797 (1947).
72) R. C. ELDERFIELD u. A. P. GREY J. org. Chem. 16, 506 (1951).

Lebenslauf

Am 27. April 1925 wurde ich als Sohn des Schriftsetzers Josef Kutschera und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Knappe in Gablonz a.d. Neisse geboren.

Nach fünfjähriger Volksschulausbildung und siebenjährigem Besuch des Realgymnasiums in Leitmeritz/Elbe erwarb ich im Mai 1943 den Reifevermerk.

Nach Ableistung meiner Arbeitsdienstpflicht wurde ich im August 1943 zur Luftwaffe eingezogen und kam nach Beendigung des Krieges im September 1945 aus der Gefangenschaft zurück. Vom September 1946 bis April 1947 absolvierte ich an der Passauer Oberrealschule einen Sonderkurs für Kriegsteilnehmer und begann mein Studium im Sommersemester 1947 an der Phil.-Theol.-Hochschule in Passau. Ab Wintersemester 1948/49 studierte ich an der Universität München und legte im Juli 1951 mein Diplomchemiker-Vorexamen und am 4. Juni 1954 das Diplomchemiker-Hauptexamen ab. Im Juli 1954 begann ich unter Leitung von Herrn Prof. R. Huisgen mit der vorliegenden Arbeit, die im Juli 1957 abgeschlossen wurde.

